KLINISCHES WIRKUNGSPROFIL UND SERUMKONZENTRATION VON VILOXAZIN IM VERGLEICH ZU AMITRIPTYLIN

Volker Lallinger

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546818_0037

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

(Direktor: Prof.Dr.H.Hippius)

KLINISCHES WIRKUNGSPROFIL UND SERUMKONZENTRATION VON VILOXAZIN IM VERGLEICH ZU AMITRIPTYLIN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin, verfaßt in einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

VOLKER LALLINGER
aus Roding

München 1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3.12.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS SEITE:

I. Einleitung und Problemstellung 3

II. Überblick über bisherige therapeutische Studien mit Amitriptylin und Viloxazin 5

1. Kontrollierte Studien an hospitalisierten und ambulanten Patienten.
2. Kontrollierte Studien in der Allgemeinpraxis.
3. Offene Studien.
4. Nebenwirkungen.
5. Ergebnisse von bisherigen Blutspiegel-Untersuchungen mit Viloxazin.
6. Ergebnisse von bisherigen Blutspiegel-Untersuchungen mit Amitriptylin.

III. Methodik 16

1. Patienten.
2. Behandlungsschema.
3. Protokoll der Untersuchungen.
4. Datenauswertung.

IV. Ergebnisse 23

1. Beschreibung der Patienten-Stichprobe. Homogenität der Stichproben aus den zwei Untersuchungsstellen.
2. Psychopathologische Symptomatik.
3. Somatische Symptome.
4. Blutspiegel von Viloxazin und Amitriptylin.
5. EEG.
6. Responder/Non-Responder.

V. Diskussion 39

VI. Zusammenfassung 44

VII. Literaturverzeichnis 45

VIII. Tabellen und Abbildungen 52

I. Einleitung und Problemstellung

Viloxazin gehört zur Substanzklasse der Aryloxymethylmorpholine, die ursprünglich aus der Aryloxypropanolamin-Gruppe der Beta-Blocker in der Absicht entwickelt wurden, durch eine verstärkte Lipidlöslichkeit - hierzu diente der Ringschluß der Seitenkette zum Oxazinring - deren Hirnschrankengängigkeit und damit mögliche zentrale Wirksamtkeit zu erhöhen. Es entstanden dabei nun Substanzen, die keine betablockierende Eigenschaften mehr besaßen, dafür aber pharmakologische Wirkungen im Tierexperiment, die denen von bekannten trizyklischen Antidepressiva entsprachen. Viloxazin ist charakterisiert durch einen typischen Reserpin-Antagonismus und eine Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme, wobei die Substanz in dieser Hinsicht etwa halb so wirksam ist wie Imipramin. Viloxazin unterscheidet sich aber von einigen klassischen trizyklischen Antidepressiva durch die fehlende Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme und durch die praktisch nicht vorhandene anticholinerge bzw. antihistaminerge Wirkung. Die Dosis letalis (LD_{50}) ist an der Maus etwa dreimal höher als diejenige von Imipramin (15, 29, 30, 55, 63).

Pharmakokinetisch zeichnet sich die Substanz durch eine ausgezeichnete und schnelle Resorption aus, sowie durch eine vergleichsweise sehr kurze Plasmahalbwertszeit von 2-5 Stunden beim Menschen. Eine Kumulation der Substanz läßt sich bei wiederholter Dosierung schon von der zweiten Dosis an nicht mehr nachweisen (10, 23, 59). Aufgrund seines pharmakologischen Wirkungsprofils und erster Erprobungen an gesunden Probanden (9) und depressiven Patienten (12) wurde es in den vergangenen Jahren im großen Maßstab als potentielles Antidepressivum, und zwar vorzugsweise im Vergleich zu Imipramin klinisch erprobt (1, 7, 28, 42, 45, 53, 54, 64, Überblick bei 55). Dabei ergab sich in mehreren kontrollierten Studien, daß Viloxazin in einer Dosierung von 200-300 mg/die Imipramin-ähnlich antidepressiv

wirksam ist, wobei anticholinerge Nebenwirkungen im allgemeinen weniger ausgeprägt als unt er Imipramin erschienen, während dagegen gastrointestinale Erscheinungen wie Übelkeit und Erbrechen zumindest von einigen Untersuchern vermehrt beobachtet wurden (26, 41, 44, 54). Ein schnellerer Wirkungseintritt wurde vor allem in der Untersuchung von Floru et al (28) beobachtet, der das AMDP-System als differenziertes Dokumentationsinstrument benutzte.

In der vorliegenden, unten beschriebenen kontrollierten Studie wurde Viloxazin im Vergleich zu Amitriptylin untersucht, wobei folgende Hypothesen den Versuch leiteten:

a) Wenn die Substanz in ihrer Wirkung am ehesten Imipramin gleicht, so müßte sie sich gerade bezüglich sedativer und anticholinerger Effekte deutlich vom Amitriptylin unterscheiden.

b) Wenn die pharmakokinetische Charakteristik eines Antidepressivums überhaupt zu seinem pharmakodynamischen Profil in Beziehung steht (49), so müßten sich unter Viloxazin einheitlichere und eventuell schneller einsetzende Effekte beobachten lassen. Es müßte außerdem möglich sein, klinische Wirkungen mit dem Serumspiegel der Substanz zu korrelieren.

c) Wenn eine neue Substanz sich pharmakologisch von einer Referenzsubstanz deutlich unterscheidet, so müssen sich bei Einsatz genügend differenzierter Meßinstrumente wie dem AMDP-System (19, 24, 60), oder audiovisueller Methoden (48, 57) auch Unterschiede im klinisch-psychopharmakologischen Profil aufweisen lassen, die unter Umständen beim routinemäßigen Einsatz konventioneller Verfahren wie etwa der HDRS sowie bei unreflektierter Anwendung von Gruppenstatistiken nicht sichtbar werden (6, 34). In diesem Zusammenhang erschien die statistische Auswertung auf Einzelsymptomebene ebenso wichtig

wie die detaillierte Beschreibung von Respondern und Non-Respondern.

d) Bei der derzeitigen Schwierigkeit, für wissenschaftliche Untersuchungen geeignete stationäre Patienten mit depressiven Erkrankungen zu finden, sind Verbundstudien notwendig. Diese sind aber nur sinnvoll, wenn in den beteiligten Institutionen eine vergleichbare psychopathologische Schulung und Erfahrung im Umgang mit wissenschaftlichen psychiatrischen Untersuchungsinstrumenten besteht (17, 20) und ein ähnliches Kliniks- bzw. Stationsmilieu angenommen werden kann (19).

e) Ein für klinische Zwecke relevanter Wirkungsunterschied der beiden Substanzen müßte sich spätestens nach drei Wochen zeigen.

Überblick über bisherige therapeutische Studien mit Amitriptylin und Viloxazin (55).

1. Kontrollierte Studien an hospitalisierten und ambulanten Patienten.

a) Viloxazin im Vergleich zu anderen Antidepressiva.

Die Ergebnisse von kontrollierten Studien an Patienten mit verschiedenen Depressionstypen ließen im allgemeinen keinen Unterschied erkennen zwischen der antidepressiven Wirksamkeit von Viloxazin und derjenigen von Imipramin oder Amitriptylin (1, 7, 28, 42, 45, 53, 54, 55, 56, 64). An der größten Studie nahmen 121 Patienten mit psychotischer oder neurotischer Depression in einer als Doppelblindstudie an 13 verschiedenen Hospitälern durchgeführten Untersuchung teil (54). 55 Patienten erhielten Imipramin in einer Dosierung zwischen 130 und 195 mg/die, 66 Patienten Viloxazin in einer Dosierung zwischen

200 und 300 mg/die, jeweils 21 Tage lang. Beide Gruppen wurden nach Alter, Geschlecht und Depressionstyp unterteilt. Für beide Medikamente konnte eine signifikante, untereinander jedoch nicht unterscheidbare Besserung bzw. Reduzierung bezüglich einer globalen Beurteilung, der HDRS, der Overall Rating Scale for Depression, der Beck Self-Rating Scale und der BPRS Scale for Depression, Retardation und Aggression beobachtet werden. Viloxazin erwies sich als gleich wirksam bei Patienten mit psychotischer und neurotischer Depression. Floru et al. (28) fanden, daß Viloxazin bei 50 depressiven Patienten in einer Dosierung von 150 bis 300 mg/die ein ähnliches Wirkungsprofil aufwies wie Imipramin in der halben Dosis. Viloxazin zeigte gegenüber Imipramin jedoch einen schnelleren Wirkungseintritt und deutlich bessere Ergebnisse bei Patienten über 50 Jahre. Nebenwirkungen und auch Versuchsabbrüche waren unter Viloxazin weniger häufig.

Einige Studien deuteten an, daß das Ansprechen auf Viloxazin mehr vom "Alles-oder-Nichts"-Typ ist als das auf Imipramin (42, 53). In einem Versuch mit 100 Patienten fand Lopez Zanon (42) eine deutliche Besserung bei 64 % der mit Viloxazin behandelten Patienten, verglichen mit nur 36 % der mit Imipramin behandelten. Eine mäßige Besserung war bei weiteren 10 % der Viloxazin-Gruppe zu sehen, bei 24 % aber in der Imipramin-Gruppe, so daß die Unterschiede in der Gesamtbesserungsrate nicht sonderlich ausgeprägt waren. Ungefähr 88 % der deutlich Gebesserten in jeder Gruppe wurden anschließend weiterhin mit dem jeweiligen Medikament versorgt, wobei Viloxazin aber im Gegensatz zu Imipramin die Besserung bei den mäßig Gebesserten nicht aufrechterhalten konnte. Peet (53) fand bei einer Gruppe von älteren Patienten (Altersdurchschnitt 60,5 Jahre), daß 7 von 13 Patienten,

die 400 mg/die Viloxazin erhielten, eine deutliche Besserung innerhalb von 14 Tagen nach Behandlungsbeginn zeigten, während 4 Patienten keine Wirkung erkennen ließen und 2 auffallend schlechter wurden.

Mehrere kontrollierte Studien konnten keinen Unterschied im Beginn des Wirkungseintritts zwischen Viloxazin und Imipramin erkennen; beide Medikamente erzielten ihre signifikante Besserung innerhalb der ersten Woche oder später (1, 53, 54, 64). In anderen Studien wurde jedoch berichtet, daß Viloxazin innerhalb einiger Tage und schneller als Imipramin (28, 45) oder Amitriptylin (56) wirkte.

b) Viloxazin im Vergleich zu Placebo

Der möglicherweise sehr frühe Wirkungseintritt von Viloxazin wurde von Mahapatra (44) nachzuweisen versucht, als er 21 Patienten relativ hohe Dosen Vilxazin (400 mg/die) und 15 anderen Placebos über 7 Tage gab. Es war kein Unterschied zwischen Viloxazin und Placebo hinsichtlich der Reduzierung des HDRS-Scores festzustellen, klinisch jedoch zeigten mehr Patienten eine Stimmungsaufhellung unter der Viloxazinbehandlung. Bestimmte Items des AMDP-Bogens ("deprimiert", "Schuldgefühl", "Suizidtendenzen") zeigten eine signifikant größere Besserung durch Viloxazin als durch Placebo am 3. Behandlungstag, während dieser Unterschied am 7. Tag weniger ausgeprägt war. Magnus (43) verglich in zwei Doppelblind-Vierweg-Crossover-Studien die antidepressive Wirkung von Viloxazin (150 mg/die), Viloxazin + Tranquilizer, Tranquilizer alleine und Placebo, in 14-tägigen Perioden gegeben. Als Tranquilizer wurde hier das Neuroleptikum Perphenazin (12 mg/die) bei 24 hospitalisierten Patienten bzw. der Tranquilizer Diazepam gegeben. In der einen Studie hatte Viloxazin eine

signifikant bessere Wirkung auf die Depression als Placebo und Pethenazin, wie auch in der zweiten Studie eine signifikant bessere als Diazepam. Bei depressiven Patienten mit einer eindeutigen Angstkomponente war Viloxazin allein einer Kombination mit einem Tranquilizer vorzuziehen, da letztere keine gesteigerte klinische Wirkung besaß und möglicherweise das Auftreten von Nebenwirkungen steigerte.

2. Kontrollierte Studien in der Allgemeinpraxis.

Zwei Doppelblindstudien in der Allgemeinpraxis haben die Wirksamkeit von Viloxazin bei der Anwendung am ambulanten Patienten gezeigt.

Wheatley (67) konnte keinen Unterschied zwischen der antidepressiven Wirksamkeit von Viloxazin (200 mg/die) und Imipramin (100 mg/die) feststellen, wobei er mehrere Arzt- und Patient-Ratings verwendete. Imipramin tendierte zu einer besseren Wirkung auf die Ängstlichkeit, Viloxazin auf die Depression nach zwei Behandlungswochen, statistisch signifikante Unterschiede wurden jedoch nach vier Wochen nicht offenkundig. Während eines Doppelblindversuchs mit 123 Patienten mit milder bis mäßig ausgeprägter Depression fanden Bayliss et al.(7), daß die antidepressive Wirkung bei den 62 Viloxazin- und den61 Imipramin-Patienten ähnlich war; beide Medikamente erreichten eine hochsignifikante Besserung der depressiven- und der Angstsymptomatik.

3. Offene Studien.

Bei kleinen Gruppen von hospitalisierten und ambulanten Patienten erreichte Viloxazin gewöhnlich eine signifikante Besserung des HDRS-Scores bei mindestens der Hälfte der behandelten Patienten (1, 12, 31, 37, 52).

Die Dosierung lag im Bereich zwischen 120 und 400 mg/die und ging über Perioden von 3 bis 6 Wochen; ein Ansprechen auf die Behandlung wurde bereits am 3. Tag, gewöhnlich aber eher erst nach einer Woche beobachtet. Bei der umfangreichsten Studie gab Guz (31, 32) tägliche Dosen von 50 bis 400 mg (im Mittel 240 mg) an 43 hospitalisierte und ambulante Patienten mit verschiedenen Depressions-Typen. 33 % zeigten eine vollständige Remission bzw. eine deutliche Besserung, weitere 30 % eine mäßige Besserung. Drei offene Studien (8, 16, 66, 67) haben die Auswirkungen von verschiedenen Dosierungsaufteilungen für Viloxazin verglichen. In allen drei Studien konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der antidepressiven Wirkung und dem Auftreten und Stärke der Nebenwirkungen bei verschiedenen Dosierungen (zwischen 150 und 400 mg/die in verschiedenen Portionen über den Tag verteilt) festgestellt werden.

Man kann zusammenfassend feststellen, daß sowohl bei hospitalisierten wie ambulanten Patienten die Mehrzahl der Studien (meist gegen Imipramin) keinen Unterschied in der antidepressiven Wirksamkeit beider Medikamente erbrachten, der Beginn des Wirkungseintritts aber in einigen Versuchen bei Viloxazin früher erfolgte als bei Imipramin. In einer Studie waren unter Viloxazin auch deutlich bessere Ergebnisse bei Patienten höheren Alters (über 50 Jahre) erzielt worden. Einige Autoren fanden auch, daß das Ansprechen auf Viloxazin eher dem "Alles-oder-Nichts"-Typ entsprach. Die offenen Studien und die gegen Placebo ergaben ähnliche Ergebnisse.

4. Nebenwirkungen.

Im allgemeinen wurde Viloxazin gut toleriert und es hat keine Berichte über eine größere Toxizität während Kurz- oder Langzeitversuchen gegeben. Anticholi-

nerge oder ähnliche Wirkungen sowie sedative Wirkung waren weniger ausgeprägt und weniger häufig als bei den trizyklischen Antidepressiva; Übelkeit und Erbrechen waren oft Klagen und eventuell dosisabhängig. Die Nebenwirkungen von Viloxazin waren generell weniger schwerwiegend als die von Imipramin in kontrollierten Studien; nur eine Studie (67) fand keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Medikamenten. In Doppelblindstudien gab es 20 Therapieabbrüche (9 %) bei 226 mit Viloxazin behandelten Patienten durch Nebenwirkungen, im Vergleich zu 23 Abbrüchen bei 207 mit Imipramin behandelten Patienten (11 %). (7, 28, 53, 54, 64, 67). Im allgemeinen traten Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen signifikant öfter unter Viloxazin-Behandlung auf, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Obstination, Akkomodationsstörungen und Miktionsstörungen aber unter Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva (1, 7, 28, 45, 54, 64). Das gesamte Auftreten von Übelkeit unter Viloxazin betrug 18,8 % bei 771 Patienten, die in 29 therapeutischen Studien teilnahmen; für das Erbrechen fand sich ein Anteil von 4,7 % (50). Die Abbruch-Rate von diesen Fällen war 6,9 %. Übelkeit und Erbrechen kann auftreten in über der Hälfte der mit Viloxazin behandelten Patienten (16, 37), und waren auch die Hauptgründe für die Therapie-Abbrüche (50). Andere Nebenwirkungen, die unter Viloxazin beobachtet wurden, waren gelegentlich Fälle von Schlafstörungen (Schlaflosigkeit, Alpträume), Miktionsstörungen, schlechter Geschmack im Mund, Appetitlosigkeit, Sodbrennen, Verdauungsstörung (Diarrhoe, Ostipation), Ataxie, Tremor, Schwindel, Schwitzen, Mundtrockenheit, Ruhelosigkeit, Herzklopfen, manische Zustände, Pruritus und Hautausschlag. Anfälle konnten sowohl bei epileptischen wie auch nicht-epileptischen Patienten mit der Viloxazin-Behandlung in Zusammenhang gebracht werden (43), wiewohl Brion (16) keinen Hinweis für eine Verschlechterung von Krampfaktivität bei 4 mit Viloxazin behandelten Epileptikern fand, Behandlungsabbrüche hatten eine plötzliche Verschlechterung der Depression bei einigen Patienten zur

Folge (16).

Die Nebenwirkungen von Viloxazin waren generell weniger schwerwiegend als die von Imipramin, wobei Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen unter Viloxazin-Behandlung, anticholinerge und sedative Wirkungen signifikant öfter unter Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva auftraten.

5. Ergebnisse von bisherigen Blutspiegel-Untersuchungen mit Viloxazin.

Gas-chromatographische Bestimmungen von Viloxazin-Blutspiegeln (21) ergaben 2 bis 3 Stunden nach einer oralen Einzeldosis von 20 bis 80 mg dosisabhängige Spitzenwerte zwischen 0,19 und 0,74 µg/ml bei 8 normalen Freiwilligen (40). Die pharmakokinetischen Charakteristika von Viloxazin wurden von Bayliss und Case (10) in 4 separaten Studien erforscht. In Studie 1 wurden die Blutspiegel über 24 Stunden nach Viloxazin-Einzeldosisgaben zwischen 10 bis 100 mg gemessen. In Studie 2 wurden die Blutspiegel über 24 Stunden nach drei Einzeldosen Viloxazin (80 mg), in 4-stündigem Abstand gegeben, gemessen. In Studie 3 wurden Blut, Urin und Stuhl über 96 Stunden nach Dosen von 40 bis 100 mg Viloxazin gesammelt, das mit radioaktivem ^{14}C markiert war. In Studie 4 wurden die Ein-Stunden-Blutspiegel nach Gabe von 4 mal 100 mg Viloxazin/ die im Rahmen einer klinischen Vergleichsstudie zwischen Imipramin und Viloxazin bei 24 depressiven Patienten (53) in wöchentlichen Abständen über 3 Wochen gemessen.
Zusammenfassend ergab sich: Die Halbwertszeit des Medikamentes liegt zwischen 2 bis 5 Stunden, maximale Blutspiegel werden 1 bis 4 Stunden nach oraler Aufnahme erreicht. Die Maximalwerte sind proportional der oral gegebenen Dosis (0,76 µg/mal per mg/kg). Viloxazin wurde bei dieser Studie nach oraler Gabe sehr gut absorbiert,

nur 2 % der gegebenen Dosis wurde während 72 Stunden nach Einzeldosen von 40 bis 100 mg bei gesunden Freiwilligen im Stuhl gefunden. Wiederholte Dosen in 4-stündigem Abstand gegeben führten zu leicht höheren Blutspiegeln nach der zweiten Dosis, nicht aber nach den folgenden Dosen. Die wöchentliche Kontrolle ergab keine Akkumulation des Medikamentes bei den Patienten. Es bestand keine Korrelation zwischen den Blutspiegeln und dem klinischen Response bei 13 Patienten (53), obwohl der mittlere Ein-Stunden-Blutspiegel bei 7 Respondern höher war (1,0 µg/ml) als bei 6 Non-Respondern (0,65 µg/ml). Die Plasmaspiegel dürften bei Patienten, die 3 mal 50 mg Viloxazin/die erhalten, Schwankungen wahrscheinlich zwischen 0,2 und 0,6 µg/ml während eines Tages zeigen (22). Die Morgenspiegel dürften dabei sehr niedrig liegen.

6. Ergebnisse von bisherigen Blutspiegel-Untersuchungen bei Amitriptylin.

In einer randomisierten Studie wurden 41 depressive Patienten ambulant über einen Zeitraum von 6 Wochen mit Amitriptylin (N=22) bzw. Nortriptylin (N=19) behandelt (71). Bei einer mittleren Tagesdosis von 119 mg Amitriptylin hatten die Patienten einen mittleren Blutspiegel von 120 ng/ml (Ami + Nor), die mit Nortriptylin behandelten Patienten mit einer mittleren Dosis von 117 mg/die einen mittleren Nortriptylin-Spiegel von 141 ng/ml. Beide Medikamente waren gleich effektiv in der Besserung der Depression. Es ergab sich eine negative Korrelation zwischen dem HDRS-Score und dem mittleren Blutspiegel bei den mit Amitriptylin behandelten Patienten, eine positive bei den mit Nortriptylin behandelten. Patienten, die mit Amitriptylin oder Nortriptylin behandelt wurden und Blutspiegel innerhalb der'therapeutischen Breite' (definiert in anderen Laboratorien) aufwiesen, sprachen besser auf die Behandlung an (mit HDRS-Score, Zung-Score und prozentual gemessen), als solche, die über oder unterhalb der'therapeutischen Breite' lagen.

Asberg et al. (3) fanden, daß nach zwei Wochen bei 29 depressiven Patienten, die mit Nortriptylin behandelt wurden, die Besserung der depressiven Symptomatik bei Patienten, deren Plasmaspiegel zwischen 50 und 139 ng Nortriptylin/ml lagen, signifikant größer war als bei denen, die unter 50 bzw. über 139 ng/ml lagen.
Braithwaite et al. (14) maßen die Plasmaspiegel von Amitriptylin und Nortriptylin bei 15 depressiven Patienten, die sechs Wochen lang 150 mg Amitriptylin/die erhalten hatten. Intraindividuell zeigte sich eine beträchtliche Schwankungsbreite in der Höhe der Plasmaspiegel von Amitriptylin und seines Metaboliten Nortriptylin. Nach 4 Wochen konnte keine Korrelation zwischen Plasmaspiegeln und von Patienten geschilderten Nebenwirkungen festgestellt werden, jedoch eine hochsignifikant positive Korrelation zwischen beiden Plasmaspiegeln (sowohl Amitriptylin wie Nortriptylin) und der klinischen Besserung. Patienten, die Plasmaspiegel von Amitriptylin und Nortriptylin unter 120 ng/ml hatten, zeigten einen schlechten klinischen Response.
Ziegler et al. (70) behandelten 18 depressive Patienten sechs Wochen lang mit Amitriptylin. Um die klinische Besserung festzustellen, wurde die HDRS angewandt und zwar von 2 Psychiatern, denen Antidepressivum, Dosierung und Plasmaspiegel unbekannt waren. Amitriptylin und sein Metabolit Nortriptylin wurden zweimal wöchentlich gaschromatographisch bestimmt. Für 17 Patienten mit totalen (Amitriptylin und Nortriptylin) Blutspiegeln zwischen 0 und 250 ng/ml ergab sich eine negative Korrelation zwischen HDRS-Score und mittleren Total-Blutspiegel und Amitriptylin-Blutspiegeln. Der mittlere Nortriptylin-Spiegel korrelierte nicht signifikant mit dem HDRS-Score. Die 10 Patienten, deren mittlere Total-Blutspiegel über 95 ng/ml lag, hatten niedrigere mittlere HDRS-Scores nach 3 und 6 Wochen als die Patienten, deren Blutspiegel unter 95 ng/ml lagen. Der Prozentsatz wiederhergestellter Patienten stieg signifikant, je näher die Plasmaspiegel an 250 ng/ml heranreichten, in dieser Studie

der höchste erreichte Plasmaspiegel.

In einer neueren, von der WHO an fünf verschiedenen psychiatrischen Zentren in der Welt durchgeführten Studie (25) wurde bei 54 hospitalisierten Patienten die Beziehung zwischen Amitriptylin- und Nortriptylin-Plasmaspiegel und therapeutischem Response untersucht. Der HDRS-Score war bei allen Patienten $\geq$ 16;
die Medikation war an den ersten drei Tagen 75 mg/die Amitriptylin, dann 150 mg/die für die weiteren sechs Wochen. Klinische Ratings und Plasmaspiegel wurden zu Therapiebeginn und nach 2, 4 und 6 Wochen erhoben. Im Gegensatz zu früheren, oben erwähnten Studien konnten keine Korrelationen zwischen Plasmaspiegel und Therapieergebnis oder Nebenwirkungen gefunden werden. Die Korrelationen wurden durchgeführt mit (a) dem 6-Wochen-HDRS-Score, (b) prozentuale Besserung anhand des HDRS-Scores nach 6 Wochen und (c) dem amelioration score nach 6 Wochen. Die einzigen signifikanten Ergebnisse waren eine geringe negative Korrelation ($r = -0.295$, $p \leq 0.05$) zwischen der Plasmakonzentration von Nortriptylin und der prozentualen Besserung der HDRS nach 6 Wochen, und die Beziehung zwischen Nebenwirkungen und Besserung, d.h. je größer die Nebenwirkungen des Medikamentes waren, desto geringer war die Besserung. In einer ebenfalls neueren Studie von Jungkunz und Kuss (39) wurden an der psychiatrischen Klinik der Universität München 28 Patienten mit endogener Depression mit 150 mg/die Amitriptylin behandelt. Dabei ergab sich ebenfalls keine Korrelation zwischen prozentualer Besserung (HDRS) und Plasma-Amitriptylin-Konzentration, eine positive Korrelation von zweifelhafter Signifikanz zwischen Besserung und Plasma-Nortriptylin-Konzentration und keine Korrelation zwischen Besserung und der Total- (AT + NT)-Konzentration. Wie bekannt ergeben sich bei einer Standarddosis Amitriptylin unterschiedliche Plasma-Konzentrationen bei verschiedenen Patienten. Bei ein- und demselben Patienten ist der Steady-state-

Plasmaspiegel konstant. Die Demethylierungsrate von Amitriptylin zu Nortriptylin wiederum ist interindividuell sehr unterschiedlich, intraindividuell dagegen bleibt der Demethylierungsfaktor (D.M.F. = $\frac{NT}{AT}$) ziemlich konstant. In dieser Studie korrelierte der D.M.F. positiv mit der prozentualen Besserung. Von 7 Patienten mit einem D.M.F. unter 0.5 waren nur 2 nach drei Wochen völlig symptomfrei, von 14 Patienten mit einem D.M.F. zwischen 0.5 und 1.0 waren 8 vollständig wiederhergestellt, während alle 7 Patienten mit einem D.M.F. über 1.0 keinerlei depressive Symptome nach dem Versuch mehr zeigten.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß mehrere Autoren positive und negative Korrelationen zwischen Plasmaspiegeln von Amitriptylin und Nortriptylin und der klinischen Besserung fanden, bei den letzten umfangreicheren Studien diese aber nicht mehr beschrieben werden konnten; in einer Studie ließ sich eine positive Korrelation von D.M.F. und klinischer Besserung nachweisen.

Methodik

1. Patienten

41 neu aufgenommene, stationäre Patienten, 31 Frauen und 10 Männer, wurden nach entsprechender Aufklärung und mündlich erteiltem Einverständnis der Studie zugewiesen. Ihre Auswahl geschah nach folgenden Kriterien:

a) Depressives Syndrom, dessen Art und Intensität normalerweise eine medikamentöse Therapie mit 150 mg/die Amitriptylin oder einer ähnlich wirkenden Substanz erforderlich macht.

b) Eine Mindestpunktzahl von 16 auf der Hamilton-Depression-Rating-Scale (HDRS) (33) und/oder von 25 auf der Befindlichkeitsskala von v. Zerssen (Bf-S) (68).

c) Alter: 20 - 65 Jahre.

d) Ausschluß von Alkoholismus, Anfallsleiden, schweren somatischen Erkrankungen, gleichzeitiger Lithiumtherapie.

Tabelle 1 zeigt die wesentlichen Daten der Patienten.

2. Behandlungsschema

Randomisiert und doppelblind wurden 21 Patienten mit Amitriptylin, 20 mit Viloxazin behandelt. Da 4 der Patienten aus dem Versuch vorzeitig ausschieden (s. S. 23), wurden schließlich 18 Patienten der Amitriptylin-, und 19 der Viloxazin-Gruppe statistisch ausgewertet.

Die Untersuchung fand im Jahre 1975/1976 in den beiden psychiatrischen Kliniken der Universität München (N = 21) und der Freien Universität Berlin (N = 20) statt.

Vor Beginn der eigentlichen Prüfung wurde jeweils eine Placebo-Auswaschperiode von mindestens zwei Tagen eingehalten.

Amitriptylin und Viloxazin wurden in identisch aussehenden Tabletten à 25 mg bzw. 50 mg, berechnet auf die freie Base, verabreicht. (Die Herstellung der Tabletten erfolgte durch ICI-Pharma; die Bioverfügbarkeit ist weder für Viloxazin noch für Amitriptylin bekannt). Die Patienten erhielten das Medikament in ansteigenden Dosen, bis jeweils eine Tagesdosis von 6 Tabletten/die entsprechend 150 mg Amitriptylin bzw. 300 mg Viloxazin am 7. Tag der Untersuchung erreicht war. Diese Dosis wurde bis auf einen Fall bis zum Ende der Untersuchung beibehalten.

Die Einzeldosen wurden um 8.00, 12.00 und 17.00 Uhr verabreicht. Als zusätzliche sedierende Medikation war nur Chloralhydrat erlaubt. Jedoch ließ sich aus klinisch-therapeutischen Gründen in einigen Fällen eine Zusatzmedikation, insbesondere mit Tranquilizern nicht verhindern (siehe Tab. 3).

3. Protokoll der Untersuchungen

a) Bogen 3 und 4 des AMDP-Systems (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie) (11) sowie die Hamilton-Depression-Rating-Scale (HDRS) (24, 33) wurden von erfahrenen, unabhängigen Psychiatern, die mit dem jeweils behandelnden Arzt nicht identisch waren und auch außerhalb der Untersuchung keinen Kontakt zu diesen speziellen Patienten hatten, am 0., 1., 3., 8. und 22. Tag ausgefüllt.

b) Die Interviews mit den Patienten am 0., 8. und 22. Tag wurden auf Video-Band aufgenommen und von unabhängigen Untersuchern ausgewertet. (Die Auswertung des Berliner Video-Materials wurde an anderer Stelle

bereits publiziert, das Münchner Material wird ebenfalls getrennt ausgewertet und veröffentlicht).

c) Die Befindlichkeitsskala von v. Zerssen (Bf-S) (68) wurde am 0., 1., 3., 8. und 22. Tag den Patienten vorgelegt.

d) Das EEG wurde zweimal in der Vorperiode sowie am 10. und 21. Tag, ca. um 11.00 Uhr abgeleitet und automatisch spektral-analytisch ausgewertet.

e) Blutabnahmen für das Routinelabor (Blutbild, übliche Leber- und Nierenfunktionswerte, Serumelektrophorese, Serumelektrolyte) erfolgten am 0. und 22. Tag, für die Serumspiegelbestimmungen von Viloxazin bzw. Amitriptylin am 5., 6., 10., 11., 21 und 22 Tag, jeweils um 7.00 Uhr (nur Berlin) und um 15.oo Uhr. Die Blutproben für die Serumspiegelbestimmung wurden mit Oxalat versetzt und tiefgefroren. Die Bestimmung von Viloxazin im Vollblut erfolgte mittels einer gaschromatographischen Methode in den Labors der ICI-Pharma (Macclesfield, Cheshire, U.K.). Amitriptylin und Nortriptylin im Serum wurden nach Abschluß des Münchner Teils der Studie und nur für die Münchner Patienten mittels einer hochdruckliquidchromatographischen Methode bestimmt. (39).

f) Blutdruck und Pulsfrequenz wurden am 0., 10. und 22. Tag im Liegen gemessen, das Körpergewicht am 0. und 22. Tag.

4. Datenauswertung

a) Diagnose

Die psychiatrischen Diagnosen wurden innerhalb der klinischen Routine, jedoch unter mehrfacher Super-

vision, gestellt und aus den Krankenakten entnommen. (Entlassungsdiagnose).

b) Responder - Non-Responder

Non-Responder wurden folgendermaßen definiert: Die HDRS-Punktzahl ist am 22. Tag gegenüber dem 0. Tag entweder gleich bzw. höher, oder um weniger als 5 Punkte vermindert oder noch über 16.

c) HDRS, Bf-S, somatische Variablen, AMDP-System. Die Gesamtpunktwerte der HDRS und der Bf-S wurden mittels einer Zweiweg-Varianz-Analyse ausgewertet (Unterschiede zwischen den Gruppen und zwischen den Kontrolltagen). Die jeweiligen Ausgangswerte wurden auf Homogenität geprüft. Beide Behandlungsgruppen wurden unter Verwendung parametrischer (Kovarianz) und nicht-parametrischer Statistik miteinander verglichen. Änderungen über die Zeit (für beide Behandlungsgruppen und getrennt für jede einzelne Gruppe) wurden mit dem parametrischen Student-t-Test oder dem nichtparametrischen χ^2-Test getestet.

Die somatischen Variablen wie Alter, Gewicht, Geschlecht, systolischer/diastolischer Blutdruck, Pulsfrequenz, wurden teils varianzanalytisch, teils mit dem t-Test für verbundene bzw. nicht verbundene Stichproben untersucht.

Die mittels des AMDP-Systems Boge n 3 und 4 dokumentierten psychopathologischen und somatischen Symptome wurden einerseits alle auf der Einzelsymptomebene statistisch ausgewertet, andererseits zum Zwecke der Datenreduktion entsprechend den von ANGST und BAUMANN angegebenen Faktoren (5) zusammengefaßt. Der zeitliche Verlauf folgender Faktoren wurde besonders berücksichtigt:

Somatisch-depressives Syndrom, gehemmt-depressives Syndrom, apathisches Syndrom, hypochondrisches Syndrom, vegetatives Syndrom.

Sofern sich varianzanalytisch keine Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen fanden, wurde die Signifikanz der Veränderung über die Zeit, bezogen auf alle Patienten, mittels des F-Testes berechnet.

Für die Darstellung und statistische Auswertung der Veränderungen der AMDP-Einzelsymptome über die Zeit wurden folgende Berechnungen herangezogen (vgl. 35):

aa) Ausprägungskoeffizient:

$$AQ = \frac{n_k(1) + 2n_k(2) + 3n_k(3)}{N \times 3}$$

mit: N = Anzahl der Patienten

$n_k(1,2,3)$ = Anzahl der Patienten am Kontrolltag k mit den Ausprägungen 1,2 oder 3.

bb) Remissionskoeffizient:

$$RQ = \frac{N_k}{N_1}$$

mit: N_k = Absolute Häufigkeit des Merkmals am Tag k

N_1 = Absolute Häufigkeit des Merkmals am Tag 1

cc) Relativanteil Symptom vorhanden:

Die Anzahl der Patienten mit einem bestimmten Merkmal wird in Prozent der Gesamtpatientenzahl angegeben.

Absolutanteil Symptom vorhanden:

Die absolute Zahl von Patienten mit einem bestimmten Merkmal wird angegeben.

dd) Cochran's Q-Test für abhängige Messungen:

Er ist angezeigt, wenn ein alternatives Merkmal mehrmals an einer Stichprobe untersucht wird. Er gibt eine Information darüber, welche Symptome bei mehrmaliger Untersuchung an einer Stichprobe eine signifikante Veränderung der Symptomhäufigkeit erfahren haben. Es kann jedoch keine Aussage über die Richtung der Veränderung (Abnahme oder Zunahme) oder den Zeitpunkt derselben gemacht werden.

$$Q = \frac{(k-1)\left[k\sum_{j=1}^{k} G_j^2 - \left(\sum_{j=1}^{k} G_j\right)^2\right]}{k\sum_{i=1}^{N} L_i - \sum_{i=1}^{N} L_i^2}$$

mit: K = Anzahl der Messungen
N = Anzahl der Patienten
G = Summe der Symptome zu Zeitpunkten
L = Summe der Symptome bei Patienten

ee) McNemar χ^2-Test für maximal 20 Zeitvergleiche

$$\chi^2 = \frac{(A - D - 1)}{A + D} \qquad \text{mit df} = 1$$

mit: A = Anzahl der Besserungen
D = Anzahl der Verschlechterungen

Bezogen auf die Symptomhäufigkeit an verschiedenen Beobachtungstagen erlaubt der χ^2-Test,

festzustellen, zwischen welchen Beobachtungstagen die signifikante Änderung und in welche Richtung diese eintrat. Es wurde die schwache Form des Testes benutzt, das heißt die Form, die alle Veränderungen berücksichtigt (z.B. auch Veränderungen von 3 = schwer ausgeprägt nach 2 = mittel ausgeprägt oder 1 = leicht ausgeprägt), und nicht nur die Veränderungen auf 0 = nicht vorhanden (starke Form). Ist die Anzahl der Veränderungen für den McNemar-Test zu klein, nämlich wenn $\frac{A + D}{2}$ 5, wurde der Binomialtest angewandt. Es kam jeweils der zweiseitige Test zur Anwendung.

ff) Signifikanzniveau:

Die durch Q-Test, McNemar- bzw. Binomialtest errechneten Werte wurden mit eingespeicherten Tabellenwerten verglichen und Signifikanzniveau in den Abstufungen 0,1 %, 1 %, 2 %, 5 % und 10 % errechnet. Beim Binomialtest ergab sich das Signifikanzniveau direkt aus der Wahrscheinlichkeit.

Die Parameter 'Absolutanteil' und 'Relativanteil' Symptom vorhanden sowie der Ausprägungs- und Remissionskoeffizient lassen, ohne eine statistische Signifikanz zu berücksichtigen, einen Eindruck über das Wirkungsspektrum einer Substanz gewinnen.

d) Blutspiegel

Die Differenz der Serumkonzentrationswerte der Responder- und der Non-Responder-Gruppe wurde mittels des Mann-Whitney-Tests auf statistische Signifikanz untersucht.

Ergebnisse

1. Beschreibung der Patienten-Stichprobe. Homogenität der Stichproben aus den zwei Untersuchungsstellen.

Tabelle 1 stellt die Verteilung von Alter, Geschlecht und Diagnose innerhalb der Gesamtgruppe von 41 Patienten dar. Es bestehen keine wesentlichen Unterschiede bezüglich dieser Variablen zwischen der Amitriptylin- und Viloxazin-Gruppe, obwohl darauf hinzuweisen ist, daß Patienten mit neurotischer Depression in der Viloxazin-Gruppe überrepräsentiert sind. Es konnte auch sichergestellt werden, daß sich keine statistischen Unterschiede zwischen den Patienten aus Berlin und München bezüglich Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Häufigkeit von Diagnosen und Ausprägungsgrad psychopathologischer Symptome (HDRS und Bf-S) finden.

Krankheitsdauer:

Bei allen Patienten wurde die Zahl der vorangegangenen Phasen sowie die Dauer der derzeitigen Krankheitsphase bei Aufnahme dokumentiert. 4 Patienten in der Viloxazin- und 2 Patienten in der Amitriptylin-Gruppe hatten weniger als zwei depressive Phasen in der Vergangenheit erlitten. Die Dauer der gegenwärtigen Krankheitsepisode betrug zwischen 2 Wochen und 1 Jahr in der Viloxazin-Gruppe und zwischen 1 Woche und 9 Monaten in der Amitriptylin-Gruppe; in beiden Gruppen fand sich je 1 Patient mit einer Krankheitsdauer von über 1 Jahr.

Therapie-Abbrüche:

Ein Patient aus der Viloxazin-, 3 Patienten aus der Amitriptylin-Gruppe brachen die Prüfung vor dem 22. Behandlungstag ab. In der Amitriptylin-Gruppe erfolgte schon am 1. Tag ein Therapieabbruch, da die endogen depressive Patientin auf eigenen Wunsch die Klinik verließ. Aus demselben Grund brach am 5. Tag eine Patientin mit Involu-

tionsdepression den Versuch ab. Sie fühlte sich gesund und verließ ebenfalls die Klinik. Der dritte Abbruch erfolgte am 14. Tag der Behandlung, als eine Patientin mit Involutionsdepression wegen eines schweren Arzneimittelexanthems die Therapie vorzeitig beenden mußte.

In der Viloxazin-Gruppe mußte insgesamt nur ein Patient mit endogener Depression am 7. Tag die Behandlung abbrechen, da es zu verstärkter Agitation, Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit gekommen war. Vor allem die immer stärker werdenden Kopfschmerzen, die auch schon vor dem Versuchsbeginn bestanden hatten, wurden dem Patienten unerträglich. Die Gründe für den Prüfungsabbruch sind auch in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Begleitmedikation:

Mehr als die Hälfte der Patienten erhielt zur Nacht ein Schlafmittel. Teilweise erwies es sich auch als notwendig, am Tage sedierende Medikamente zu verabreichen. Aus Tabelle 3 geht hervor, daß die Zahl der Patienten, die eine sedierende Begleitmedikation erhielten, sowie die gesamte Zeit, während derer eine Zusatzmedikation notwendig war, in der Viloxazin-Gruppe höher war als in der Amitriptylin-Gruppe (nicht signifikant).

2. Psychopathologische Symptomatik

Der Test auf Homogenität erbrachte keine Unterschiede zwischen den Ausgangswerten der Amitriptylin- und Viloxazin-Gruppe; auch zwischen den Berliner und Münchner Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

a) BF-S

Patienten unter Amitriptylin- oder Viloxazin-Medikation beurteilten sich am 22. Tag eindeutig als weniger

depressiv im Vergleich zu irgendeinem vorangehenden Kontrolltag. ($p < 0{,}001$). Der Verlauf der BF-S-Gesamtpunktzahl zeigt keine eindeutigen Unterschiede zwischen den beiden Medikamentengruppen (Abb. 1). Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß - bedingt durch gelegentliche Unwilligkeit der Patienten, die v. Zerssen-Skala auszufüllen und durch Therapieabbrüche - nur 16 Patienten der Amitriptylin- und 14 Patienten der Viloxazin-Gruppe für diese Auswertung in Frage kamen. Noch wichtiger erscheint aber die Tatsache, daß die am Ende der Prüfung erreichte durchschnittliche Punktzahl noch 27 betrug, also noch über dem Selektionskriterium für den Einschluß von Patienten in die Studie lag.

b) HDRS

Auch in der Beurteilung mittels der HDRS wird eine relativ schnelle initiale Remission der Symptomatik in beiden Behandlungsgruppen dokumentiert, während der mittlere Endwert der Gesamtpopulation noch 15 beträgt, also ebenfalls nicht viel weniger als das Selektionskriterium (HDRS-Punktzahl = 16!).
Die HDRS wie auch die Bf-S lassen eine etwas schnellere Remission der Symptome unter Viloxazin während der ersten 3 Tage erkennen.

c) AMDP-System

i) Einzelmerkmale

In Tabelle 4 sind, rangiert nach den erreichten χ^2-Werten im Cochran-Test, diejenigen Einzelmerkmale aufgeführt, die zu irgendeinem Zeitpunkt eine statistisch signifikante Häufigkeitsänderung zeigten. (Der Ausprägungsgrad des jeweiligen Symptoms wird beim Cochran-Test nicht berücksichtigt). Beachtet man die entspre-

chenden Signifikanzschranken, so ergibt sich, daß nur in der Amitriptylin-Gruppe Symptomveränderungen auf dem Signifikanzniveau von 1-2 % beobachtet wurden. Dabei handelt es sich bei 2 von 5 Änderungen um das Auftreten von Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Tremor). Immerhin sind auch Kernsymptome der endogenen Depression wie 'deprimiert/traurig', 'hoffnungslos/verzweifelt', 'Störung des Vitalgefühls' und 'Suizidtendenzen' auf dem 1-5 %-Niveau gebessert. In der Viloxazin-Gruppe liegen die χ^2-Werte insgesamt niedriger (5-10 %-Niveau). Außerdem existieren nur 3 psychopathologische Symptome, die in beiden Medikamentengruppen eine Änderung auf dem Signifikanzniveau von mindestens 10 % zeigen (hoffnungslos/verzweifelt, Störung des Vitalgefühls, Suizidtendenzen). Insgesamt deutet sich somit ein gewisser qualitativer Unterschied des Profils der beiden Substanzen an, der gerade bei Betrachtung der auf dem höheren Signifikanzniveau gebesserten depressiven Kernsymptome zugunsten des Amitriptylins deutlich wird.

Die Frage, ob sich auch quantitative Unterschiede bezüglich des zeitlichen Verlaufes der Häufigkeit bzw. Ausprägung einzelner Merkmale, ergeben, wurde mittels des McNemar- bzw. des Binomialtests (für kleine Erwartungshäufigkeiten) untersucht. Tabelle 5 zeigt die Zahl der Patienten, die ein bestimmtes Symptom an den einzelnen Kontrolltagen aufwiesen. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß eine gleiche Symptomhäufigkeit vom einen zum anderen Kontrolltag dadurch zustande kommen, "vorgetäuscht" sein kann, daß eine jeweils gleiche Zahl von Patienten das Symptom "verliert" und gleichzeitig "neu erwirbt".
Angegeben ist in Tabelle 5 außerdem, ob es an den einzelnen Kontrolltagen zu einer signifikanten Änderung der durchschnittlichen Ausprägung des Einzelmerkmals im Vergleich zu Tag 0 kam.

Die Testung auf der Ebene der Ausprägung mußte hier herangezogen werden, weil die Durchführung des McNemar-Tests mit Bezug auf lediglich das Vorhandenseinoder Nicht-Vorhandensein eines Symptoms zum jeweiligen Kontrolltag zu wenig signifikante Änderungen ergab. Bei der Unsicherheit in der Beurteilung und Dokumentation der Ausprägung eines Symptoms sind die hier erhaltenen Aussagen freilich nur mit großem Vorbehalt zu verwenden und nicht unbedingt generalisierbar.

Tabelle 5 zeigt, daß von denjenigen Merkmalen, die sich jeweils am Tag 22 in einer der beiden Medikamentengruppen signifikant gegenüber Tag 0 geändert haben, unter Viloxazin die folgenden Symptome bereits am 8. und/oder 3. Tag eine signifikant geringere Ausprägung zeigten: Hoffnungslos/verzweifelt; Krankheitsgefühl; Beschäftigung erschwert; Konzentrationsstörungen; antriebsarm.

Unter Amitriptylin hatten sich gebessert: Hoffnungslos/verzweifelt; Einschlafstörungen; abends besser; Appetit vermindert; Kopfdruck. Betrachtet man lediglich die Merkmale, in denen sich eine signifikante Veränderung der Ausprägung jeweils nur für eine der beiden Behandlungen am 22. Tag ergibt, so sind dies

unter Viloxazin: Krankheitsgefühl, Beschäftigung erschwert, Konzentrationsstörung, antriebsarm, Gefühl der Gefühllosigkeit;

unter Amitriptylin: Innerlich unruhig, Schuldgefühl, Appetit vermindert, Kopfdruck.

Die Ergebnisse lassen eine eher antriebssteigernde, vielleicht das subjektive Wohlbefinden verbessernde Wirkung durch Viloxazin, dagegen eine sehr deutliche Wirkung auf depressive Vital- incl. Schlafstörungen

und Tagesschwankungen durch Amitriptylin erkennen. Dieser Trend setzt sich auch am 22. Tag fort.

Die Amitriptylin-Gruppe unterscheidet sich ansonsten deutlich von der Viloxazin-Gruppe durch das Auftreten somatischer Symptome, nämlich Tremor und Mundtrockenheit, deren Ausprägung am 8. Tag sich signifikant erhöht, obwohl Tabelle 5 verdeutlicht, daß die Zahl der Patienten mit diesen Merkmalen schon ab 3. Tag in der Amitriptylin-Gruppe gegenüber Tag 0 zunimmt.

ii) AMDP-Syndrome nach BAUMANN und ANGST

Die Auswertung des zeitlichen Verlaufs der AMDP-Syndromwerte nach BAUMANN und ANGST ergab die in den Abb. 2 bis 4 dargestellten Ergebnisse. Eine statistisch signifikante Änderung über die Zeit konnte für das somatisch-depressive, das gehemmt-depressive, das apathische sowie das hypochondrische Syndrom gefunden werden, ohne daß Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen statistisch zu sichern sind. Jedoch ergeben sich aus der Betrachtung der gemittelten Verläufe Trends, die in einer vernünftigen Beziehung zur Auswertung auf der Einzelsymptomebene zu stehen scheinen.

Die Werte für das somatisch-depressive Syndrom bessern sich bis zum 8. Tag deutlicher unter Amitriptylin, während am 22. Tag die Kurven konvergieren. Dies nimmt nicht Wunder, da zu diesem Syndrom z.B. Einschlafstörungen, Verkürzung der Schlafdauer, Appetit vermindert, Tagesschwankung (abends besser), gehören. (Vgl. 2 c). Im Gegensatz hierzu deutet der Verlauf des gehemmt-depressiven Syndroms auf eine initial stärkere Wirkung von Viloxazin, was ebenfalls im Einklang mit den oben dargestellten Einzel-

symptom-Auswertungen steht, die für eine eher antriebssteigernde Wirkung von Viloxazin sprechen.

Das apathische Syndrom zeigte insgesamt nur geringe Veränderung; jedoch war auffallend, daß es unter Amitriptylin am 1. Tag zu einer Zunahme, unter Viloxazin zu einer Abnahme der Werte kam.

Das hypochondrische Syndrom besserte sich unter Viloxazin deutlicher als unter Amitriptylin, was vielleicht mit der oben diskutierten deutlicheren initialen Verbesserung der Einzelsymptome 'umständlich' und 'Gefühl der Gefühllosigkeit' unter Viloxazin interpretiert werden kann.

Das vegetative Syndrom zeigt für beide Medikamentengruppen eine statistisch signifikante Änderung über die Zeit nur auf dem 10 %-Niveau, jedoch ist die graphische Darstellung des Verlaufs gut mit Hypothese zur Deckung zu bringen, daß bestimmte depressionsbedingte vegetative Symptome sich unter beiden Behandlungen bessern, diese Besserung jedoch in der Amitriptylin-Gruppe durch das Auftreten anticholinerger Nebenwirkungen überlagert wird.

iii) Ausprägungskoeffizienten (AQ) einzelner AMDP-Symptome

a) SCHLAFSTÖRUNG UND MÜDIGKEIT

Die Einschlafstörung und die verkürzte Schlafdauer wurden bei den mit Amitriptylin behandelten Patienten sowohl in ihrer Häufigkeit wie auch in ihrer Schwere vom ersten Tag an bis zum 22. Tag hochsignifikant gebessert.
Die mit Viloxazin behandelten Patienten zeigten bis zum 8. Tag keine Besserung der Schlafstörungen, eher eine Tendenz zur Verschlechterung (vor allem am 1. Tag) in der Häufigkeit wie in der Ausprägung,

um dann zwischen 8. und 22. Tag doch noch signifikant abzunehmen, insgesamt aber mit geringerer Wirksamkeit als bei den mit Amitriptylin behandelten Patienten.

Dies bestätigt die bisher beschriebenen Trends der beiden Medikamente:
Die sedierende und dämpfende Wirkung des Amitriptylin beeinflußt die Schlafstörungen von Anfang an positiv. Viloxazin dagegen scheint eine aktivierende, anstriebssteigernde Wirkung zu besitzen, die zu Beginn der Behandlung deutlich wird und die Schlafstörungen eher zunehmen läßt, sich dann aber auch günstig auf die Schlafstörungen auszuwirken vermag.

Die auf den ersten Blick eigentlich paradox erscheinende Wirkung auf die Müdigkeit ist wohl so zu erklären, daß durch die günstige Beeinflussung der Schlafstörung durch Amitriptylin die Müdigkeit sich bessert, weil die Patienten mehr und besser schlafen, durch die aktivierende, die Schlafstörungen in der ersten Woche ungünstig beeinflussende Wirkung des Viloxazin die Müdigkeit zunimmt, weil die Patienten schlechter und weniger schlafen.

b) VERMINDERTER APPETIT

Appetit vermindert
Nahrungsablehnung

Die Anzahl der Patienten mit vermindertem Appetit nahm über den gesamten Verlauf der Behandlung durch beide Medikamente um knapp 40 % ab. Die Ausprägung des Symptoms, das in der Amitriptylin-Gruppe von Anfang an stärker ausgeprägt war, wurde in dieser Gruppe auch eher (3. Tag) und stärker gebessert

als in der Viloxazin-Gruppe, die am 1. Tag sogar eine geringe Verschlechterung zeigte. Die konstante Schwereminderung durch Amitriptylin war auch hochsignifikant.

c) DEPRIMIERT/TRAURIG und HOFFNUNGSLOS/VERZWEIFELT

Bei beiden Symptomen zeigte sich, daß Viloxazin seine stärkste Wirkung bereits am 1. und bis zum 3. Tag der Behandlung entfaltet, zwischen 3. und 22. Tag nur noch eine leichte Besserung bzw. eine Stabilisierung der Anfangsbesserung eintritt.

Amitriptylin dagegen senkt die Ausprägung beider Symptome über die 22 Tage gleichmäßig, wobei gerade zwischen 8. und 22. Tag das Medikament im Gegensatz zu Viloxazin seine deutlichste Wirkung hervorbringt.

d) GEFÜHL der GEFÜHLLOSIGKEIT

Die Symptome "Krankheitsgefühl", "Insuffizienzgefühl" und "Gefühl der Gefühllosigkeit" zeigten durch Viloxazin insgesamt eine eindeutig bessere Entwicklung. Auffallend war auch hier wieder die schnell eintretende Wirkung des Viloxazins zwischen 0. und 3. Tag und die nur mehr leichte Besserung bzw. Stabilisierung zwischen 3. und 22. Tag. Amitriptylin erwies sich lediglich als wirkungsvoll in der Beeinflussung des "Krankheitsgefühls", jedoch weniger als Viloxazin. Das "Insuffizienzgefühl" wurde eher verschlechtert, das "Gefühl der Gefühllosigkeit besserte sich ebenfalls nur am 1. Tag, dann nicht mehr.

Mit der guten Wirkung des Viloxazins auf das "Gefühl der Gefühllosigkeit" vor allem zwischen 0.

und 3. Tag der Behandlung und nochmals zwischen 8. und 22. Tag korreliert ein gleichzeitiger Anstieg des Symptoms "Affektlabil" bis zum 8. Tag, was auf eine Steigerung der Affektivität , vor allem zu Behandlungsbeginn schließen läßt.

e) ANTRIEBSARM und ANTRIEBSGEHEMMT

Antriebsarm
Antriebsgehemmt

Beide Symptome wurden unter Viloxazin wesentlich wirkungsvoller positiv beeinflußt. Antriebsarmut und Antriebshemmung nehmen über den Behandlungsbereich hinweg unter Viloxazin kontinuierlich in ihrer Ausprägung ab.
Unter Amitriptylin zeigten beide Symptome keine nennenswerte Besserung.

Allgemein kann festgestellt werden, daß auch in Bezug auf den Antrieb die bisher über beide Medikamente gewonnenen Erkenntnisse bestätigt werden können, nämlich die stark antriebssteigernde Wirkung des Viloxazins steht deutlich im Gegensatz zur sedierenden, mehr dämpfenden Wirkung des Amitriptylins.

f) KONZENTRATION, BESCHÄFTIGUNG ERSCHWERT

Auf die Konzentrationsstörungen hatte Amitriptylin keinerlei Einfluß; Viloxazin dagegen besserte die Konzentrationsstörungen von Anfang an (vor allem 0. bis 3. Tag und 8. bis 22. Tag) stark und signifikant. Auch die erschwerte Beschäftigung wurde durch Viloxazin in ihrer Schwere zwischen 0. und 8./22. Tag deutlich gebessert, während Amitriptylin im Ganzen gesehen keine nennenswerte

Besserung erzielen konnte.

g) ABENDS BESSER, INNERLICH UNRUHIG

Abends besser

Das Symptom "Abends besser", das stellvertretend für die Tagesschwankungsbeurteilung der Depression ("Morgentief") steht, wurde in seiner Ausprägung unter Amitriptylin schon vom 1. Tag an signifikant gebessert, unter Viloxazin ergab sich eine signifikante Besserung erst am 22. Tag.

Die innere Unruhe wurde nur unter Amitriptylin am 22. Tag in ihrer Ausprägung signifikant gemindert.

3. Somatische Symptome

Die Veränderung somatischer Merkmale wurde teils basierend auf den subjektiven Angaben der Patienten mittels des AMDP-Systems dokumentiert, teils durch objektive Meßverfahren erfaßt.

a) AMDP-System

Die mittels des AMDP-Systems dokumentierten Nebenwirkungen wurden schon oben angeführt. Unter Amitriptylin zeigte sich eine signifikante Zunahme von Mundtrockenheit, Tremor und Schwitzen. In beiden Behandlungsgruppen konnte eine Zunahme von Akkomodationsstörungen auf dem 10 %-Niveau gesichert werden. Zwei Fälle von Erbrechen wurden unter Viloxazin registriert, vier Patienten klagten zeitweise über Frösteln.

b) Gewicht und Kreislaufgrößen

Für Pulsfrequenz sowie diastolischen und systolischen Blutdruck ergaben sich keine signifikanten Veränderungen während der Studie. Bei den Variablen systolischer und diastolischer Blutdruck lag allerdings starke Inhomogenität vor, die vor allem darauf zurückzuführen ist, daß 3 der 10 Amitriptylin-Patienten der Münchener Klinik schon zu Versuchsbeginn hohe systolische Blutdruckwerte hatten im Gegensatz zu den übrigen Patienten, deren RR-Werte um 120 mgHg schwankten. Der Beta-Fehler wird dadurch sehr groß. Die Betrachtung der Mittelwerte ergibt einen leichten Abfall des systolischen Druckes und einen leichten Anstieg von diastolischem Druck und Pulsfrequenz in der Amitriptylin-Gruppe. Die Körpergewichte zeigen keine signifikante Veränderung wie bei Sedman (61) oder Nugent (51) weder über die Zeit noch zwischen den Behandlungsgruppen.

c) Klinische Chemie

Die routinemäßige klinisch-chemische Diagnostik ergab keinerlei pathologische Befunde.

4. Blutspiegel von Viloxazin und Amitriptylin

Die Viloxazin-Blutkonzentrationen lagen um 07.00 Uhr (nur Berlin) sehr niedrig ($\bar{x}$ = 0,12 µg/ml; Tag 22) und öfters unterhalb der Bestimmungsgrenze (0,02 µg/ml). Die Mittelwerte der um 15.00 Uhr bestimmten Viloxazin-Blutspiegel zeigten dagegen eine bemerkenswert geringe inter- und intraindividuelle Varianz; ein Steady State war offenbar spätestens am 5. Tag erreicht (Abb. 5; vgl. auch 18). Die Patienten wiesen im Durchschnitt niedrigere Werte auf als die Patientinnen. Im Vergleich hierzu steigt die Amitriptylin-Serumkonzentration (nur München) vom 5. bis 21. Tag stetig an und zeigt auch eine

wesentlich größere interindividuelle Varianz (Abb. 6 und 7).

5. EEG

Die spektralanalytische Auswertung der EEGs ergab bei den Berliner Patienten (Prof. D. Bente; Abt. f. Klinische Psychophysiologie, FUB) folgende auf dem 5 %-Niveau signifikante Effekte (Viloxazin jeweils im Vergleich zu Tag 0):

Am 10. Tag:

a) Verschiebung der 10 %-Grenze des α-Bandes (7,5 - 12,5 Hz) nach niedrigeren Frequenzen.

b) Anstieg des Quotienten der absoluten Ausprägung von $>$ 10 Hz zu $<$ 10 Hz (ASQ).

Am 20. Tag:

a) Verlangsamung der dominanten α-Frequenz.

b) Verschiebung der 90 %-Grenze des β-Bandes (13 - 32 Hz) nach höheren Frequenzen.

Für die Amitriptylin-Gruppe ließen sich zwar qualitativ ähnliche Effekte nachweisen, die jedoch in keinem Falle die Signifikanz-Grenze erreichten. Analoge Ergebnisse wurden bei den in München abgeleiteten EEGs erhalten.

6. Responder/Non-Responder

Die Einteilung der Patienten nach festgelegten Kriterien (s. Methodik) in Responder (R) und Non-Responder (NR) ergab, daß das Verhältnis R/NR in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich (1:1) war (s. Tab. 1). Auch die

diagnostische Verteilung zeigte keine wesentlichen Unterschiede; allerdings fällt auf, daß drei von vier Patienten mit neurotischer Depression in der Viloxazin-Gruppe Non-Responder waren. (In der Amitriptylin-Gruppe war diese Diagnose nur einmal vertreten). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich zwischen R und NR bezüglich Lebensalter, Geschlecht, Körpergewicht, Zahl der Krankheitsphasen (nur ICD 296.0 und 296.2) und des Verhältnisses von Erst- zu Wiederaufnahmen. Die Krankheitsdauer bis zur stationären Aufnahme war allerdings in der Viloxazin-Gruppe bei den NR dreimal so hoch wie bei den R.

Von der Vorstellung ausgehend, daß diejenigen Merkmale, auf die entweder Viloxazin oder Amitriptylin bevorzugt wirken (s. oben), sich bei R deutlicher ausgeprägt zeigen sollten als bei NR, wurden die Ausprägungskoeffizienten am Tage 0 von R und NR (s. Tab. 6) für die Merkmale verglichen, bei denen während der Prüfung eine Besserung festgestellt wurde (s. Tab. 7). Bildet man eine Rangreihe dieser Differenzen, so ergibt sich, daß in beiden Behandlungsgruppen, jedoch deutlicher ausgeprägt in der Amitriptylin-Gruppe, das Vorhandensein bzw. der Ausprägungsgrad bekannter Kernsymptome der endogenen Depression offenbar in Beziehung zum Ansprechen auf die Therapie steht. Die Rangierung der Differenzen macht aber außerdem wahrscheinlich, daß die Bedeutung dieser Symptome für eine positive Therapie in der Amitriptylin- und Viloxazin-Gruppe verschieden ist; dies zeigt sich am Beispiel des Rangplatzes der positiven Differenz "Beschäftigung erschwert" bei Viloxazin gegenüber "Insuffizienzgefühl", "deprimiert/traurig" bei Amitriptylin. Unklar bleibt, warum in der Amitriptylin-Gruppe gerade einige klassische somatisch-depressive Symptome wie z.B. 'Einschlafstörungen' oder "Appetit vermindert" bei den NR stark ausgeprägt sind.

Die Blutspiegel von Viloxazin und Amitriptylin bzw. des Metaboliten Nortriptylin lagen im Mittel höher bei R als bei NR, obwohl dieser Unterschied keine statistische

Signifikanz in der A-Gruppe erreichte. Insbesondere zeigt sich bei den Amitriptylin-Respondern ein steilerer Anstieg über die Zeit als bei den Non-Respondern.

Die Auswertung der Viloxazin-Vollblutspiegel ergab eine schwach positive Korrelation zwischen Blutspiegel und Alter, die nicht als signifikant anzusehen ist (Spearman Rang-Korrelationskoeffizient $r = + 0{,}3044$; $z = - 1{,}2552$) und eine schwach negative Korrelation zwischen Blutspiegel und Körpergewicht, die aber auch nur das 10 %-Niveau erreicht (Spearman Rang-Korrelationskoeffizient $r = - 0{,}3759$; $z = 1{,}5947$). Weiterhin wiesen die Frauen im Durchschnitt signifikant höhere Blutspiegel auf als die Männer. Die Signifikanz wurde mit dem Mann-Whitney-Test (U-Test) gerechnet. An drei Tagen wurde das 1 %-Niveau, an drei das 5 %-Niveau bei einseitiger Testung erreicht. Das zweite interessante Ergebnis ist, daß die Responder im Durchschnitt höhere Blutspiegel haben als die Non-Responder (Abb. 5). Der Unterschied ist am 5., 11. und 21. Tag signifikant ($p < 0{,}05$). Da sich freilich wesentlich mehr weibliche Responder finden als männliche, lassen sich diese beiden Einflußgrößen nicht voneinander unterscheiden.

Die Pharmakokinetik von Viloxazin bei depressiven Patienten zeigt, daß vom 5. Tag (erste Messung) bis zum 21. Tag ein konstantes Steady state erreicht ist mit gleichbleibender Spiegelhöhe, wie die in Abb. 5 dargestellten Mittelwerte erkennen lassen. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da Einzeldosisstudien an gesunden Freiwilligen dies schon zeigten (*9*). Abbildung 6 gibt wieder, daß die interindividuelle Streuung der Spiegelhöhen gering ist, wobei einzig ein Patient etwas von den übrigen abweicht.

Beim Vergleich mit der Pharmakokinetik von Amitriptylin fällt auf, daß ein stetiger Anstieg der Blutspiegel von Amitriptylin und Nortriptylin vom 5. zum 21. Tag erfolgte (Abb. 6). Auch die Responder der Amitriptylin-Gruppe zeigen im Durchschnitt höhere Blutspiegel sowohl des Amitrip-

tylins als auch des Nortriptylins als die Non-Responder. Die Testung mit dem Mann-Whitney-Test ergab aber an keinem Tag und weder bei Amitriptylin noch bei Nortriptylin eine Signifikanz. Auch der D.M.F. zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern.

DISKUSSION

Die vorliegende kontrollierte klinische Prüfung, die in ihrem Aufbau einer späten Phase II entspricht, macht wahrscheinlich, daß Viloxazin in einer Dosierung von 300 mg/die antidepressiv wirksam ist. Diese Feststellung basiert auf dem Vergleich mit den durch Amitriptylin unter gleichen Bedingungen hervorgerufenen Effekten und schließt ein, daß sich der hier beobachtete Amitriptylin-Effekt von dem eines Placebo unterscheidet. Für letztere Annahme spricht z.B. die Beobachtung, daß die mittleren Blutspiegel der beiden Substanzen in den durch ein Außenkriterium (HDRS, nicht AMDP-System) exakt definierten Responder-Gruppe jeweils höher war als in der Non-Responder-Gruppe. Auch die bei den Amitriptylin-Pat-ienten gefundenen EEG-Veränderungen entsprachen qualitativ dem EEG-Profil von trizyklischen Antidepressiva (36, 38).

Läßt sich auch ein echter pharmakodynamischer Effekt wahrscheinlich machen, so erstaunen doch zunächst die relativ geringen quantitativen Veränderungen, die im Falle des Amitriptylins nicht ganz der klinischen Erwartung bzw. früheren Untersuchungen entsprechen (vgl. 65). Die geringe Zahl der signifikanten Häufigkeitsänderungen von AMDP-Einzelsymptomen und die immer noch hohen Punktzahlen auf der HDRS bzw. Bf-S bei Prüfungsende müssen kritisch bedacht werden. (Der mittlere Bf-S-Score, an einer Auswahl nicht-depressiver Deutscher ermittelt, beträgt 11,86 $\pm$ 9,75 (68). Auch die Serumspiegel für Amitriptylin und Nortriptylin liegen im Vergleich zu anderen Autoren und eigenen praktischen Erfahrungen relativ niedrig (vgl. 4, 39, 49, 69, 70, 71). Allerdings erschwert der ungewöhnliche Zeitpunkt der Blutabnahme einen Vergleich mit anderen Befunden. Diese relativ schwache Wirkung bzw. die Tatsache, daß nicht mehr sinifikante Veränderungen beobachtet wurden, läßt sich zum einen durch die kurze Prüfzeit von drei Wochen erklären, da man aus klinischer Erfahrung weiß, daß es häufig gerade in der dritten bis vierten Woche zu einem entscheidenen Remissionssprung kommt. Zum anderen

erreichen die Amitriptylin-Serumspiegel oft erst ab der dritten Woche den Steady State (vgl. 13, 49). Insofern muß die Ausgangshypothese, daß ein klinisch relevanter Unterschied zwischen zwei Antidepressiva sich spätestens bis zur dritten Woche gezeigt haben muß, eingeschränkt werden auf die Frage des Wirkungseintritts. Durch ein bedauerliches Versehen war außerdem die Bioverfügbarkeit der verwandten Amitriptylin-Kapseln nicht bestimmt worden.

Mit diesen gegebenen methodischen Einschränkungen haben sich die eingangs dargestellten Hypothesen in dieser Studie und in den schon andernorts publizierten Auswertungen des audiovisuellen Materials (18, 57, 58) bestätigen lassen.

Sowohl auf der Einzelsymptom- wie auf der Syndrom-Ebene werden qualitative Wirkungsunterschiede zwischen den beiden Substanzen - bei optimal vergleichbaren Ausprägungskoeffizienten in den beiden Behandlungsgruppen am Tage 0 - deutlich. Viloxazin scheint einen sowohl ausgeprägteren als auch früher einsetzenden Effekt auf die Antriebsstörungen zu haben und dürfte vor allem initial subjektive Wohlbefinden allgemein verbessern. Die andernorts beobachteten gastrointestinalen Nebenwirkungen erreichten in dieser Studie unter Viloxazin keine statistische Signifikanz. Amitriptylin dagegen besitzt- abgesehen von seinen eindeutig stärkeren und frühzeitig einsetzenden anticholinergen Nebenwirkungen - eine schnellere bzw. deutlichere Wirkung auf die depressive Stimmung und depressive Vital- und Schlafstörungen. Für diese differentielle Wirkung spricht auch der Befund, daß in der Viloxazin-Gruppe mehr zusätzlich sedierende Medikamente benötigt wurden.

Methodisch erscheint bemerkenswert, daß die versuchte Reduktion der vielen AMDP-Merkmale durch die von BAUMANN und ANGST (5) beschriebenen Faktoren wenig zur Erhellung einer eventuellen Wirkungsdifferenz beiträgt. Zur Interpretation einzelner Faktorenverläufe muß nämlich doch wieder auf die Ebene der Einzelsymptomauswertung zurückgegriffen werden,

die nicht nur den Vorteil größerer Deutlichkeit besitzt, sondern sicher auch statistisch robuster ist. Auch die Gesamtpunktzahl der HDRS oder der Bf-S trug in dieser Studie zum Wirkungsvergleich wenig bei; beide Instrumente konnten eher als eine Möglichkeit zur Außenvalidierung angesehen werden.

Die differenzierte Betrachtung der initialen Symptomausprägung bei Respondern und Non-Respondern legt in Übereinstimmung mit anderen Autoren (2, 28) den Schluß nahe, daß Viloxazin vor allem bei Patienten mit endogen-depressiver Symptomatik wirksam sein dürfte, insbesondere wenn Antriebsstörungen im Vordergrund stehen. In diesenZusammenhang paßt auch die Beobachtung, daß drei von vier Patienten mit neurotischer Depression auf Viloxazin schlecht reagierten. Bei der schon zuvor erwähnten Video-Untersuchung war auch bereits aufgefallen, daß für diese neurotischen Patienten kein Zusammenhang zwischen Veränderung der globalen Depressivität und dem Viloxazin-Blutspiegel erkenntlich war (18).

Wie schon früher in einer Vergleichsstudie gegen Mianserin (Tolvin (R)) (65), so deutete sich auch hier anhand des Cochran - χ^2-Testes, bei dem nur die Zahl der Patienten relevant ist, die ein Symptom überhaupt haben bzw. verlieren, an, daß Amitriptylin in der verwendeten Dosierung insgesamt auf einem höheren Signifikanzniveau gewisse Kernsymptome der endogenen Depression beeinflußt.

Das sich selbst in der kleinen Stichprobe dieser Studie manifestierende unterschiedliche Wirkungsprofil kann nicht nur pharmakodynamisch, sondern zumindest teilweise auch pharmakokinetisch interpretiert werden. Die schnellere Einstellung des Steady State und die begründete Vermutung, daß Viloxazin selbst, nicht aber aktive Metabolite für seine klinische Wirkung verantwortlich sind, machen plausibel, daß sich z.B. im EEG frühzeitiger signifikante Veränderungen zeigen als unter Amitriptylin, und auch die an-

triebssteigernde Wirkung schon in der ersten Woche sichtbar wird. Es dürfte wahrscheinlich gerade diese Wirkung auf die Antriebsstörung gewesen sein, die auch bei der zeitblinden Auswertung der auf 2 Minuten gekürzten audiovisuellen Aufzeichnungen der Berliner Patienten zu dem Ergebnis geführt hatte, daß die globale Depressivität unter Viloxazin schon am 10. Tag, unter Amitriptylin erst am 20. Tag abnimmt. Dafür spricht die in der besagten Untersuchung gefundene komplette Übereinstimmung zwischen der Einschätzung der "globalen Depressivität" und der "motorischen Hemmung" (58). Amitriptylin dagegen entwickelt initial zunächst psychische und somatische Wirkungen, die auf der Verhaltensebene nicht im gleichen Sinne als Abnahme der Depressivität imponieren, ja, die stärkere Dämpfung und die körperlichen Nebenwirkungen mögen eher die gleichzeitige Remission anderer depressiver Symptome, wie z.B. der Suizidalität oder Vitalstörungen, für den Video-Beurteiler maskieren.

Die insgesamt durch Amitriptylin erreichbare antidepressive Gesamtwirkung dürfte bezüglich ihrer Qualität und Qantität in einem noch nicht endgültig geklärten Zusammenhang mit der Metabolisierungsrate und insbesondere dem Verhältnis von tertiärem zu sekundärem Amin stehen (39). Wegen der außerordentlich großen inter- und intraindividuellen Varianz dieser metabolischen Verhältnisse und der Zeit, bis sich nicht nur ein Gleichgewicht der Amitriptylin-Serumkonzentration, sondern auch des Amitriptylin/Nortriptylin-Verhältnisses eingestellt hat, muß auch das Spektrum und der zeitliche Verlauf des antidepressiven Effektes variabler sein. Somit erkauft man quasi das wahrscheinlich nicht nur pharmakologisch, sondern auch klinisch breitere Wirkungsspektrum von Amitriptylin durch eine schlechtere individuelle Voraussagbarkeit. Ähnliche Überlegungen können für den Vergleich der Prüfsubstanz mit Imipramin angestellt werden und erklären vielleicht die von FLORU et al (28) beobachtete schnellere antidepressive Wirkung von Viloxazin.

Unsere Untersuchung zeigt somit, daß unter vergleichbaren Untersuchungsbedingungen und unter Heranziehung sensibler Meßinstrumente auch in einer Verbundstudie an einer relativ kleinen Zahl von Patienten sich zwei antidepressive Substanzen bezüglich ihrer Wirkung am Menschen differenzieren lassen, die auch aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eine verschiedene Wirkung erwarten lassen.

Zusammenfassung

In einer doppelblinden Versuchsanordnung an 41 stationären Patienten wurde die antidepressive Wirkung von Viloxazin in einer Dosierung von 300 mg/die p. o. gegen 150 mg/die Amitriptylin über eine Zeit von drei Wochen geprüft. Viloxazin unterscheidet sich pharmakologisch u.a. von Amitriptylin durch seine ausschließliche Beeinflussung der Noradrenalin-, nicht aber der Serotonin-Wiederaufnahme. Die Dokumentation der psychopathologischen Veränderungen erfolgte mittels der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Befindlichkeitsskala von v. Zerssen (Bf-S), dem AMDP-System und Video-Aufzeichnungen. Neben üblichen klinisch-chemischen Routine-Untersuchungen wurde die Serumkonzentration von Viloxazin und, bei einem Teil der Patienten, auch von Amitriptylin bestimmt. Mehrfache EEG-Ableitungen wurden spektralanalytisch ausgewertet. Die Zahl der anhand der HDRS-Werte definierten Respondern war unter Viloxazin und Amitriptylin vergleichbar. Im Vergleich zu Amitriptylin imponierte Viloxazin durch eine deutlichere und frühzeitigere Beeinflussung der Antriebsstörungen, während unter Amitriptylin die Wirkung auf depressive Schlaf- und einige Vitalstörungen sowie die depressive Stimmung im Vordergrund stand. Das EEG-Profil entsprach qualitativ dem von trizyklischen Antidepressiva, jedoch waren nur unter Viloxazin, nicht unter Amitriptylin, am 10. bzw. 20. Tag die Veränderungen signifikant, während die EEGs unter Amitriptylin eine größere Variabilität aufwiesen. Die Viloxazin-Blutspiegel zeigten eine bemerkenswert geringe inter- und intraindividuelle Varianz; der Steady-State war spätestens am 5. Tag erreicht. Die Amitriptylin-Serumkonzentrationen stiegen bis zum 21. Tag an. Die Serumkonzentrationen, sowohl von Viloxazin (signifikant) wie von Amitriptylin (nicht signifikant), waren bei Respondern höher als bei Nicht-Respondern.

Literaturverzeichnis

1 Amaducci, L.:
Multicentre studies with viloxazine (Vicilan). Journal of International Medical Research 3 (Suppl. 3): 95 (1975).

2 Amin, M. M., T. A. Ban, H. E. Lehmann, P. Khan:
Viloxazine in the treatment of depression: Psychophysical measures and clinical response. Psychopharmacol. Bulletin 14 (1978) 33-35.

3 Asberg, M., Crönholm, B., Sjöqvist, F., Tuck, D.:
Relationship between Plasma Level and Therapeutic Effect of Nortriptylin. British Medical Journal 3:331 (1971).

4 Barnes, T., R. Braithwaite:
Drug treatment of depression. In: R. N. Gaind & B. L. Hudson (Hrsg.): Current themes in psychiatry 1, pp. 333-360, McMillan Press, London, Basingstoke 1978.

5 Baumann, U., J. Angst:
Methodological development of the AMP-system. Neuropsychopharmacology, Proceedings of 9th Congress CINP, Paris 1974.

6 Baumann, U., G. Seidenstücker:
Untersuchungsinstrumente zur Taxonomie und Bewertung psychologischer Untersuchungsverfahren bei Psychopharmakaprüfungen. 10 (1977) 165-175.

7 Bayliss, P. F. C.; Dewsbury, A. R.; Donald, J. F.; Harcup, J. W.; Mayer, M.; Million, R.; Molla, A. L.; Murphy, J. E.; Plant, B. and Shaoul, E.:
A double-blind controlled trial of Vivalan (viloxazine hydrochloride) and imipramine hydrochloride in the treatment of depression in general practice. Journal of International Medical Research 2:260 (1974a).

8 Bayliss, P. F. C.; Harcup, J. W.; Mayer, M.; Million, R.; Murphy, J. E.; Plant, B. and Shaoul, E.:
An open study of two dose levels of Vivalan (viloxazine hydrochloride, ICI 58, 834) in depression in general practice. Journal of International Medical Research 2:253 (1974b).

9 Bayliss, P. F. C., S. M. Duncan:
The clinical pharmacology of viloxazine hydrochloride - A new antidepressant of novel chemical structure. Br. J. clin. Pharmac. 1 (1974) 431-437.

10 Bayliss, P. F. C. and Case, D. E.:
Blood level studies with viloxazine hydrochloride in man. British Journal of Clinical Pharmacology 2:209 (1975).

11 Bente, D. und Feder, J.:
AMPAS- Archivierung und Auswertung psychiatrischer Daten. Siemens Schriftenreihe "Datapraxis", Nr. D, 14/4413 (1970).

12 Bereen, F. J.:
An new potential antidepressive. Lancet 1:379 (1973).

13 Braithwaite, R. A., B. Widdop:
A specific gaschromatographic method for the measurement of "steady-state" plasma levels of amitriptyline and nortriptyline in patients. Clinica Chimica Acta 35 (1971) 461-472.

14 Braithwaite, R. A.; Goulding, R., Theano, G., et al.:
Plasma Concentration of Amitriptyline and Clinical Response. Lancet 1:1297 (1972).

15 Brewer, C.:
A safer antidepressant? Brit. med. J. 4 (1975) 409.

16 Brion, S.:
Open studies with viloxazine (Vivalan). Journal of International Medical Research 3 (Suppl. 3) :87 (1975).

17 Busch, H.,E. Fähndrich, K. Freudenthal, E. Renfordt:
Zur Anwendung und Weiterentwicklung des AMP-Systems. Bericht über ein Symposion und ein Trainingsseminar. Pharmakopsychiat. 7 (1975) 170-175.

18 Busch, H., D. Bente, B. Müller-Oerlinghausen, E. Renfordt:
Synopsis psychopathologischer, elektroenzephalographischer und pharmakokinetischer Parameter unter einer antidepressiven Therapie mit Viloxazin. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28 (1978) 1288-1290.

19 Busch, H., B. Müller-Oerlinghausen:
Psychopharmaka: In: H.-P. Kuemmerle (Hrsg.): Methoden der klinischen Pharmakologie. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore (1978).

20 Busch, H., M. v. Cranach, W. Gulbinat, J. Tegeler, E. Renfordt:
Interraterreliabilität. Eine empirische Analyse anhand der psychopathologischen und somatischen AMDP-Merkmale. In Vorbereitung.

21 Case, D. E.: Gas-liquid chromatographic estimation in blood of ICI 58, 834. Journal of Pharmacy and Pharmacology 25: 800 (1973).

22 Case, D. E.:
Blood level assay of viloxazine. Journal of International Medical Research 3 (Suppl. 3) :47 (1975a).

23 Case, D. E. and Reeves, P.:
The disposition and metabolism of ICI 58, 834 (viloxazine) in humans. Xenobiotica 5:113 (1975).

24 CIPS (Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum):
Internationale Skalen für Psychiatrie. CIPS, Berlin 1977.

25 Coppen, A. et al.:
Amitriptyline Plasma - Concentration and clinical effect. A World Health Organisation Collaborative Study. Lancet I/ 1978, 63.

26 Edwards, J. G.:
Viloxazine: Assessment of potential rapid antidepressant action. Br. med. J. 2 (1977) 1327.

27 Fähndrich, E., R. Chaskel:
Noradrenalin Reuptake-Hemmer: Ein Vergleich von Respondern und Non-Respondern. Unpublished manuscript.

28 Floru, L.; Czarny, G. and Tegeler, J.:
Doppelblindstudie mit dem neuen Antidepressivum Viloxazin im Vergleich zu Imipramin bei 50 staionären Patientinnen. Arzneimittel-Forschung 26:1170 (1976).

29 Fuller, R. W., D. T. Wong:
Inhibition of serotonin reuptake. Feder. Proc. 36 (1977) 2154.

30 Greenwood, D. T.:
Animal pharmacology of viloxazine (Vivalan). J. Int. Med. Res. 3 (1975) 18-28.

31 Guz, I.:
Clinical and therapeutic trial with viloxazine (ICI 58, 834), a new antidepressive drug, in 43 depressed patients. Revista Brasileira Clinica Terapeutica 3:417 (1974).

32 Gu, I.:
Open studies with viloxazine (Vicilan). Journal of International Medical Research 3 (Suppl. 3) :92 (1975).

33 Hamilton, M.:
A rating scale for depression. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 23:56 (1960).

34 Heimann, H.:
Wirkung von Psychopharmaka und zugrundeliegende theoretische Vorstellungen.

35 Helmchen, H.:
The AMP system as a method in clinical pharmacopsychiatry. In: H. Hippius (Hrsg.): Assessment of pharmacodynamic

effects in human pharmacology Part 1: Psychopharmacological screening tests. Symposia Medica Hoechst 10/1; F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York (1975).

36 Herrmann, W. M., R. J. McDonald:
A multicimensional test approach for the description of the CNS activity of drugs in human pharmacology. Pharmakopsychiar. 11 (1978) 247-265.

37 Ichimaru, I.:
Additional studies - Japan. Journal of International Medical Research 3 (Suppl. 3) :97 (1975).

38 Itil, T. M.:
Computer EEG profiles of antidepressants; Quantitative pharmaco-EEG in the development of new antidepressive drugs. In: S. Fieldings & H. Lal (Hrsg.): Industrial pharmacology, Vol. II. Futura Publishing Company, Mt. Kisco, New York (1975).

39 Jungkunz, G., H. J. Kuss:
Letter to the editor: Amitriptyline and its demethylation rate. Lancet II/1978, 1263-1264.

40 Kirby, M. and Turner, P.:
Some preliminary observations on ICI 58, 834, a new psychotropic agent in man. British Journal of Clinical Pharmacology 1: 169 (1974).

41 Leon, O. A. De, J. T. Kravcio, C. Sanchez:
A double-blind trial with two antidepressives. Acta Psiquiatrica Psicologica America Latina 23 (1977) 215-220.

42 Lopez Zanon, A.:
Additional studies - Spain. Journal of International Medical Research 3 (Suppl. 3) :98 (1975).

43 Magnus, R. V.:
A placebo-controlled trial of viloxazine with or without tranquillisers in depressive illness. Journal of International Medical Research 3:207 (1975).

44 Mahapatra, S. B.:
Short-term effects of viloxazine (Vivalan) compared with placebo in depression: A double-blind study. Journal of International Medical Research 3 (Suppl. 3) :70 (1975).

45 Melgar, R. and Lazzari, A.:
Ensayo doble ciego cruzado entre un nuevo antidepresivo (Viloxazina) ICI 58, 834 versus imipramina en depresiones moderadas. Semana medica (Buenos Aires) 147:633 (1975).

46 Mori, A., Y. Kato, C. Matsumoto:
Experience in the use of vivalan (viloxazine hydrochloride), a new antidepressant. Basic Pharmacology & Therapeutics 5 (1977) 79-91.

47 Müller-Oerlinghausen, B.:
Bedeutung der Pharmakokinetik für die Therapie mit Antidepressiva. Pharmakopsychiat. 11 (1978) 55-62.

48 Müller-Oerlinghausen, N., E. Renfordt:
Time-blind analysis and other video-strategies in phase II trials of psychotropic drugs. Int. J. Clin. Pharmacology, in press.

49 Müller-Oerlinghausen, B.:
Klinisch-pharmakologische Aspekte der Therapie mit Psychopharmaka. In: M. Bergener (Hrsg.): Multidimensionale Psychiatrie. Janssen-Symposium, in press (1979).

50 Murphy, J. E.:
Vivalan: Drug profile. Journal of International Medical Research 3 (Suppl. 3) :122 (1975b).

51 Nugent, D.:
A double-blind study of viloxazine (Vivalan) and amitriptyline in depressed geriatric patients. Clinical Trials Journal 16 (1979) 13-17.

52 Ouri, P.:
Additional studies - Finnland. Journal of International Medical Research 3 (Suppl. 3) :98 (1975).

53 Peet, M.:
A clinical trial of ICI 58, 834 - a potential antidepressant. Journal of International Medical Research 1:624 (1973).

54 Pichot, P.; Guelfi, J. and Dreyfus, J. F.:
A controlled multicentre therapeutic trial of viloxazine (Vivalan). Journal of International Medical Research 3 (Suppl. 3) :80 (1975).

55 Pinder, R. M.; Brogden, R. N.; Speight, T. M. and Avery, G.S.:
A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in depressive illness. Drugs 13:401 (1977).

56 Renfordt, E.; Busch, H.; Fähndrich, E. and Müller-Oerlinghausen, B.:
Untersuchung einer neuen antidepressiven Substanz (Viloxazin) mit Hilfe der Zeit-Reihen-Analyse TV-gespeicherter Interviews. Arzneimittel-Forschung 26:1114 (1976).

57 Renfordt, E.:
Fortschritte in der klinisch-psychopharmakologischen For-

schung durch fernsehtechnische Hilfsmittel. Pharmakopsychiat. 11 (1978) 266-284.

58 Renfordt, E.,H. Busch:
Quantifizierende Beurteilung des psychopathologischen Längsschnittprofils mit Hilfe audiovisueller Aufzeichnungen. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28 (1978) 1286-1288.

59 Rhodes, C., D. E. case:
Non-metabolite residues of ICI 58, 834 (viloxazine). Studies with (^{14}C) morpholine, (^{14}C) ethanolamine and (^{14}C) glyoxylate. Xenobiotica 7 (1977) 112.

60 Scharfetter, Ch. (ed.):
Das AMP-System - Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde (Springer, Berlin 1971).

61 Sedman, G.: Double-blind trial of sustained-release amitriptyline compared with viloxazine in moderate to severe depressive illness. Current Medical Research and Opinion 5 (1977) 217-225.

62 Siegel, S.:
Non-parametric Statistics for the Behavioral Sciences. New York, Mc-Graw-Hill Book Co., Inc. (1956).

63 Spencer, P. S. J.:
Review of the pharmacology of existing antidepressants. Br. J. Clin. Pharmacol. 4 (1977) 578 - 682.

64 Tsegos, I. K. and Ekdawi, M. Y.:
A double-blind controlled study of viloxazine and imipramine in depression. Current Medical Research and Opinion 2: 455 (1974).

65 Vogel, H. P., D. Bente, J. Feder et al.:
Mianserin versus amitriptyline. Int. Pharmakopsychiat. 11 (1976) 25-31

66 Wheatley, D.:
Viloxazine - a new antidepressant. Current Therapeutic Research 16:821 (1974).

67 Wheatley, D.:
Viloxazine (Vivalan) - a new antidepressant. Journal of International Medical Research 3 (Suppl. 3):105 (1975).

68 Zerssen, D. v. (cooperation with D. M. Koeller):
Klinische Selbstbeurteilungs-Skalen (KSb-S) aus dem Münchner Psychiatrischen Informationssystem (PSYCHIS München). Die Befindlichkeitsskala. Parallelformen Bf-S und Bf-S'. Manual. Beltz Test GmbH Weinheim (1976).

69 Ziegler, V. E.; Clayton, P. J.; Taylor, J. R.; Co, B. T.; Biggs, J. T.:
Nortriptyline plasma levels and therapeutic response. Clin. Pharmacol. Ther. 20:458 (1976a).

70 Ziegler, V. E.; Co, B. T.; Taylor, J. R.; Clayton, P. J.; Biggs, J. T.:
Amitriptyline plasma levels and therapeutic response. Clin. Pharmacol. Ther. 19:795 (1976b).

71 Ziegler, V. E.; Clayton, P. J.; Biggs, J. T.:
A comparison study of Amitriptyline and Nortriptyline with plasma levels. Arch Gen Psychiatry 34:607 (1977).

Tab. 1

Verteilung der verschiedenen Diagnosen nach Behandlung, Response, Non-Response, und Drop-out

Diagnose (ICD Nr.)	Anzahl (N)	Gesamtgruppe		Amitriptylin				Viloxazin			
		Geschl.	Alter ($X \pm S_x$)	N	Resp.	Non-resp.	Drop-out	N	Resp.	Non-resp.	Drop-out
Endogene Depression (296.2)	23	19♀ 4♂	49±10	13	7	5	1	10	5	4	1
Involutions-depression (296.0)	12	11♀ 1♂	56±5	6	1	3	2	6	4	2	-
neurot. u. reakt. Depression (300;298, 300.4)	5	1♀ 4♂	42±13	1	1	-	-	4	1	3	-
Hirnorg. Psychosyndrom u. chron. Alkoholismus (294.0; 303.2)	1	♂	55	1	1	-	-	-	-	-	-
Gesamt:	41	31♀ 10♂	51±10	21+	10	8	3	20++	10	9	1

+(17♀ , 4♂)

++(14♀ , 6♂)

Tab. 2 GRÜNDE FÜR ABBRUCH DER PRÜFUNG VOR DEM 22. TAG

VILOXAZIN

Nr. 36 Endogene Depression:
Am 7. Tag Abbruch wegen Verstärkter Agitation,
Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit .

AMITRIPTYLIN

Nr. 9 Involutionsdepression:
Am 5. Tag Abbruch, da Patientin sich gesund fühlt und Klinik verläßt.

Nr. 11 Endogene Depression:
Am 1. Tag Abbruch, da Patientin auf eigenen Wunsch die Klinik verläßt.

Nr. 20 Involutionsdepression:
Am 14. Tag Abbruch wegen eines schweren Arzneimittelexanthems.

Tab. 3 ZUSÄTZLICHE SEDIERENDE MEDIKATION

Angegeben sind die Zahl der Patienten (N), die zu irgendeinem Zeitpunkt eine der Aufgeführten Psychotropen Begleitmedikationen erhielten, sowie die Gesamtzahl der Tage, an denen die angegebenen Klassen von sedierenden Medikationen zwischen dem 0. und 22. Tag verabreicht wurden.

	AMITRIPTYLIN		VILOXAZIN	
	N	Tage	N	Tage
Chloraldurat (R)	14	241	16	260
Andere Hypnotika (Distaneurin (R), Doriden (R), Baldrian	1	1	3	10
Benzodiazepine	9	59	8	111
Neuroleptika	-	-	-	-
Σ	24	301	27	381

Tab. 4

Ergebnis des Cochran-χ^2-Testes für die AMDP-dokumentierten psychopathologischen und somatischen Symptome. Die Einzelmerkmale, deren Häufigkeit eine statistisch signifikante Veränderung über alle Kontrolltage aufwies, sind nach der Höhe der erreichten χ^2-Werte, also nach dem Signifikanz-Niveau, rangiert. Außer den Merkmalen, die mit (↓) gekennzeichnet sind, handelt es sich immer um Verbesserungen, also Abnahme der Merkmalshäufigkeit.

AMITRIPTYLIN		VILOXAZIN	
$p \leq 0{,}01$		$p \leq 0{,}05$	
Mundtrockenheit (↓)	28,00	Konzentration	10,91
		Suizidtendenzen	10,12
$p \leq 0{,}01$		Beschäftigung erschwert	10,00
		Abend besser	9,94
Feinschlägiger Tremor (↓)	15,24	Krankheitsgefühl	9,57
Deprimiert/traurig	15,16		
Hoffnungslos/verzweifelt	14,92	$p \leq 0{,}1$	
$p \leq 0{,}02$		Hoffnungslos/verzweifelt	9,33
		Eingeengt	8,95
Störung des Vitalgefühls	12,94	Störung des Vitalgefühls	8,94
		Innerlich unruhig	8,75
$p \leq 0{,}05$		Nahrungsablehnung	8,00
Schwitzen (↓)	10,44	Akkomodationsstörung (↓)	8,00
"Kopfdruck" o. ä.	10,08		
Nahrungsablehnung	10,00		
Suizidtendenzen	9,91		

Tab. 5

Absolutzahlen der Patienten mit einzelnen AMDP-dokumentierten Merkmalen an den Kontrolltagen 0 bis 22. Die angegebenen Signifikanzniveaus beziehen sich auf die Berechnung des Unterschiedes der Ausprägung, nicht der Häufigkeit der jeweiligen Merkmale zu den einzelnen Kontrolltagen, jeweils gegen Tag 0 getestet. $^{+}$= 10%; $^{++}$ = 5%; $^{+++}$ =2%; $^{++++}$ = 1%.

SYMPTOME		Tag 0	Tag 1	Tag 3	Tag 8	Tag 22
Deprim./traurig	VIL	18	16^{++++}	15^{++++}	15	14^{++++}
	AT	17	17	17	17	11^{+}
Hoffnungslos/ verzweifelt	VIL	13	8	7^{+}	8	7^{++}
	AT	14	12	11^{+}	13	6^{+}
Störung der Vitalgef.	VIL	13	12	10	10	8^{++}
	AT	15	14	14	13	9^{+}
Innerlich unruhig	VIL	13	15	13	11	8
	AT	15	13	13	14	9^{++++}
Krankheitsgefühl	VIL	18	13	12^{+}	13^{++}	14^{++}
	AT	13	12	11	12^{+}	11
Einschlafstörung	VIL	15	17	17	14	12^{++}
	AT	15	11^{+++}	11^{++++}	11	7^{++++}

SYMPTOME		Tag 0	Tag 1	Tag 3	Tag 8	Tag 22
Verkürzte Schlafdauer	VIL	14	17	14	14	11^{++++}
	AT	14	8^{+}	12	11	8^{++}
Beschäftigung erschwert	VIL	9	8^{+}	9	4^{++}	5^{++++}
	AT	7	6	4^{+}	7	7
Suizidtendenzen	VIL	8	3^{++}	3	4	4^{++}
	AT	7	4	2	2	1^{+}
Konzentration	VIL	16	16	12^{++}	12	9^{++++}
	AT	13	14	12	14	12
Antriebsarm	VIL	16	13^{+}	16	16^{+}	12^{++}
	AT	12	15	15	15	13
Abend besser	VIL	13	11	11	8	6^{++}
	AT	13	11^{+}	11^{++}	11^{++}	10^{++}
Schuldgefühl	VIL	9	6	5	7	4
	AT	9	6	8	7	3^{+}
Appetit vermindert	VIL	13	13	12	11	8
	AT	14	14	12^{+}	12^{+}	9^{++++}
"Kopfdruck" o. ä.	VIL	8	6	7	6	7
	AT	11	6^{+++}	5^{+++}	5^{++}	6^{++}

SYMPTOME		Tag 0	Tag 1	Tag 3	Tag 8	Tag 22
Mundtrockenheit	VIL	6	4	7	5	6
	AT	2	4	6	12^{++}	13^{++}
Feinschläg. Tremor	VIL	2	2	1	3	1
	AT	0	0	4	5^{+}	6^{++}
Umständlich	VIL	7	4^{+}	4	3^{+}	5
	AT	6	3	3	3	5
Kontaktvermind.	VIL	7	6	8	10	5
	AT	8	6^{+}	7	10	5
Gefühl der Gefühllos.	VIL	6	5	3	3	1^{+}
	AT	6	4	5	5	4
Sex vermindert	VIL	9	8	9	6	5
	AT	9	4^{+}	4	8	6
Insuffizienz-gefühl	VIL	14	12	10^{++}	11	10
	AT	9	10	10	14	9

Tab. 6

Ausprägungskoeffizienten derjenigen AMDP-dokumentierten Symptome, die unter Amitriptylin oder Viloxazin Veränderungen zeigten, am Tag 0

VIL = Viloxazin
AMI = Amitriptylin
R = Responder
NR = Non-Responder

	VIL Gesamt	AMI Gesamt	VIL R	VIL NR	AMI R	AMI NR
Depr./traurig	0,63	0,65	0,63	0,63	0,73	0,54
Hoffnungslos/verzweif.	0,33	0,43	0,30	0,37	0,43	0,42
Störung des Vitalgef.	0,46	0,56	0,57	0,33	0,63	0,46
Innerlich unruhig	0,39	0,44	0,40	0,37	0,43	0,46
Krankheitsgefühl	0,60	0,52	0,63	0,56	0,43	0,63
Einschlafstörung	0,60	0,63	0,60	0,59	0,53	0,75
Verkürtzte Schlafdauer	0,51	0,57	0,50	0,52	0,57	0,58
Beschäftig. erschwert	0,35	0,31	0,53	0,15	0,37	0,25
Suizidtendenzen	0,21	0,22	0,17	0,26	0,27	0,17
Konzentration	0,44	0,35	0,47	0,41	0,33	0,38
Antriebsarm	0,54	0,46	0,60	0,48	0,47	0,46
Abend besser	0,33	0,39	0,37	0,30	0,40	0,38
Schuldgefühl	0,28	0,24	0,20	0,37	0,33	0,13
Appetit vermindert	0,33	0,44	0,37	0,30	0,33	0,58
"Kopfdruck" o. ä.	0,25	0,31	0,30	0,19	0,23	0,42
Mundtrockenheit	0,18	0,09	0,20	0,15	0,10	0,08
Feinschläg. Tremor	0,05	0	0,07	0,04	0	0
Umständlich	0,18	0,13	0,07	0,30	0,17	0,08
Kontakt vermindert	0,21	0,30	0,17	0,26	0,20	0,42
Gefühl der Gefühllos.	0,18	0,22	0,27	0,07	0,30	0,13
Sex vermindert	0,33	0,31	0,30	0,37	0,30	0,33
Insuffizienzgefühl	0,40	0,33	0,43	0,37	0,43	0,21
Nahrungsablehnung	0,04	0,04	0,03	0,04	0,03	0,04

Tab. 7

Differenzen der Ausprägungskoeffizienten (AK) von AMDP-Merkmalen zwischen Respondern und Nicht-Respondern am Tag 0, die Differenzen sind positiv angegeben, wenn der AK bei den Respondern > Nicht-Respondern, es sind nur diejenigen Merkmale berücksichtigt, die sich während der Prüfung signifikant veränderten, unterstrichene Merkmale sind solche, deren AK in der jeweiligen Gesamtgruppe (R + NR) mindestens 0,3 betrug, mit + sind Symptome markiert, deren AK-Differenzen in beiden Behandlungsgruppen mit gleichen Vorzeichen erscheinen.

A M I T R I P T Y L I N

Insuffizienzgefühl	0,22
Schuldgefühle	0,20
Depr./traurig	0,19
+Störung des Vitalgef.	0,17
+Gefühl der Gefühllos.	0,17
+Beschäftigung erschw.	0,12
Suizidtendenzen	0,10
Kopfdruck	- 0,19
Krankheitsgefühl	- 0,20
Einschlafstörungen	- 0,22
Appetit vermindert	- 0,25
Kontakt vermindert	- 0,22

V I L O X A Z I N

+Beschäftigung erschwert	0,38
+Störung der Vitalgef.	0,24
Kopfdruck	0,21
+Gefühl der Gefühllosigk.	0,20
Antriebsarm	0,12
Schuldgefühl	-0,17

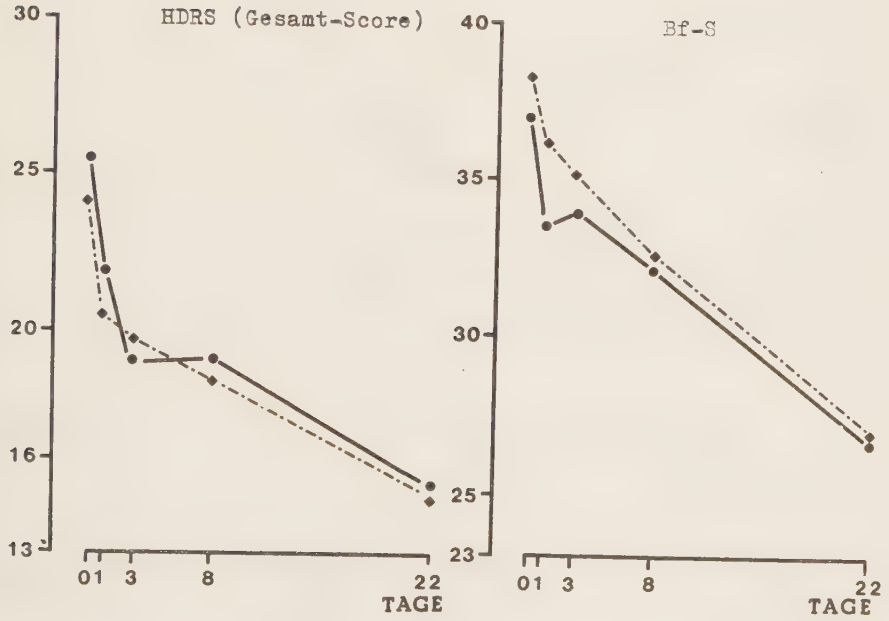

Abb. 1 Änderung des Gesamt-HDRS- und Bf-S-Scores während der antidepressiven Therapie mit Amitriptylin (-.-.-;N=18) und Viloxazin (———;N=19).

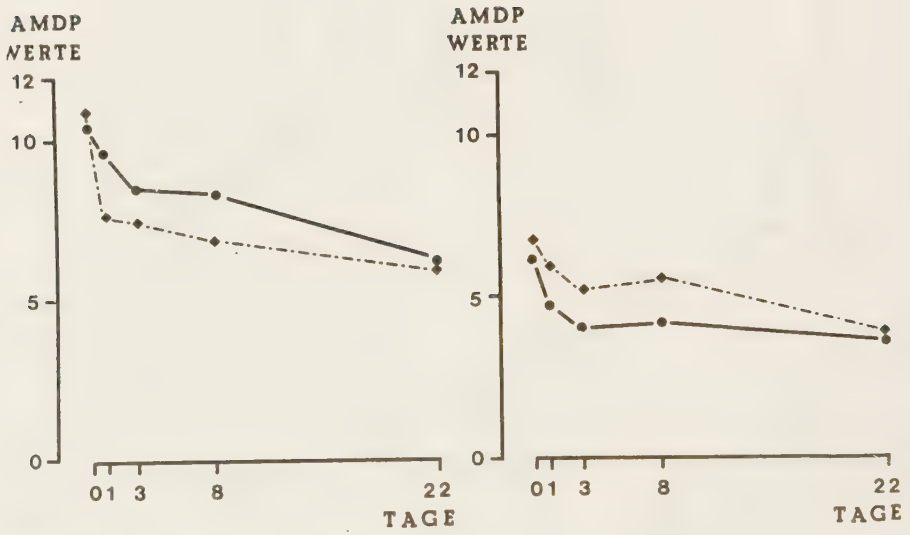

Abb. 2 a) Änderung des "Somatisch-depressiven Syndroms"(bestehend aus den Einzelsymptomen: Einschlafstörung;Durchschlafstörung;Verkürzung der Schlafdauer;Krankheitsgefühl;Appetit vermindert;Abends besser: Suicidtendenzen und -handlungen;Sexualität vermindert).
b) Änderung des "Gehemmt-depressiven Syndroms"(bestehend aus den Einzelsymptomen: Hoffnungslos/verzweifelt;Schuldgefühl und Schuldwahn; Deprimiert/traurig;Konzentrationsstörungen;Gedächtnisstörungen; Ratlos;Insuffizienzgefühl;Auffassungsstörung).
Therapie mit Amitriptylin (-.-.-.;N=18) oder Viloxazin (———;N=19).
Signifikanz der Anderung über die Zeit für alle Patienten bei beiden Syndromen: $p<0.001$.

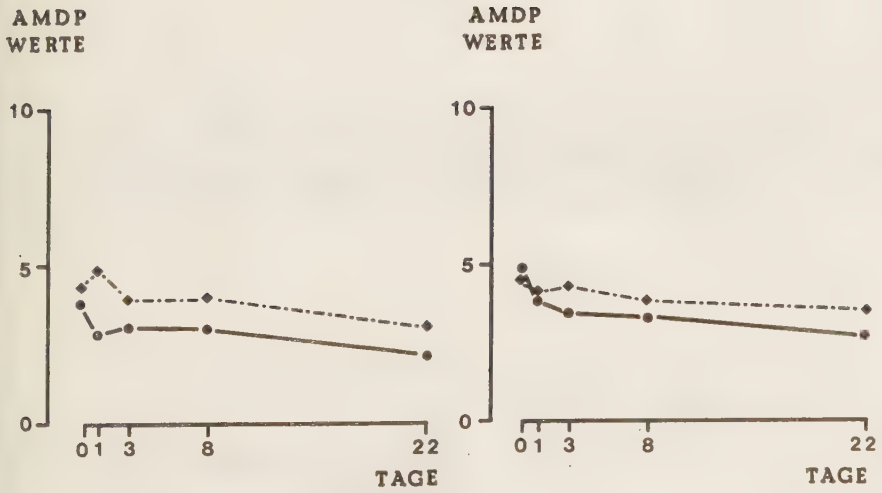

Abb. 3 a) Änderung des "Apathischen Syndroms"(bestehend aus den Einzelsymptomen: Gehemmt;Verlangsamt;Gefühlsarm/affektarm;Antriebsarm;Antriebsgehemmt;Gefühl der Gefühllosigkeit;Verarmungsgefühl). b) Änderung des "Hypochondrischen Syndroms"(bestehend aus den Einzelsymptomen: Klagsam/jammerig;Hypochondrie;Störung des Vitalgefühls; Hypochondrischer Wahn/Verarmungswahn;Umständlich;Gefühl der Gefühllosigkeit Ängstlich). Behandlung mit Amitriptylin und Viloxazin. Legende siehe Abb. 1 und 2. Signifikanz der Änderung über die Zeit für die Patienten beider Gruppen, bei a) "Apathisches Syndrom" p=0.025, bei b) "Hypochondrisches Syndrom" p=0.007.

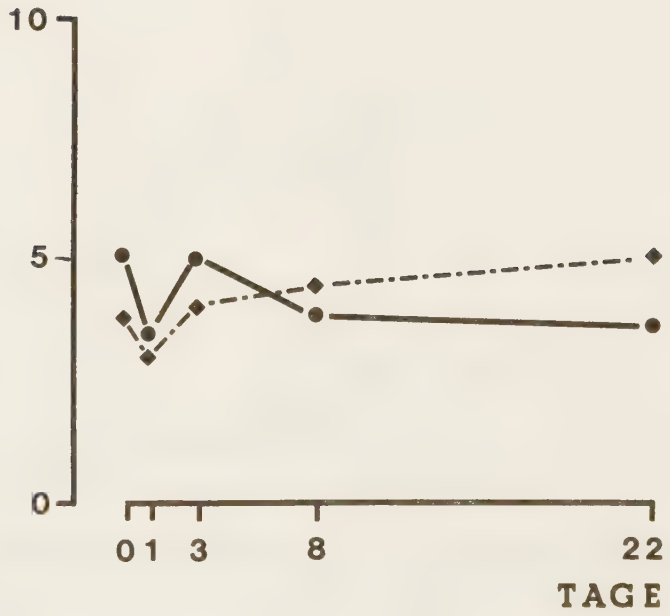

Abb. 4 Änderung des "Vegetativen Syndroms"(bestehend aus den Einzelsymptomen: Mundtrockenheit;Akkomodationsstörungen;Übelkeit;Erbrechen;Obstipation;Diarrhoe;Miktionserschwerung;Frösteln;Flush; Schwitzen;Kopfdruck o.ä.;Herzsensationen;Schwindel und andere). Legende siehe Abb. 1-3.
Signifikanz der Änderung über die Zeit für die Patienten beider Behandlungsgruppen: p=0.157.

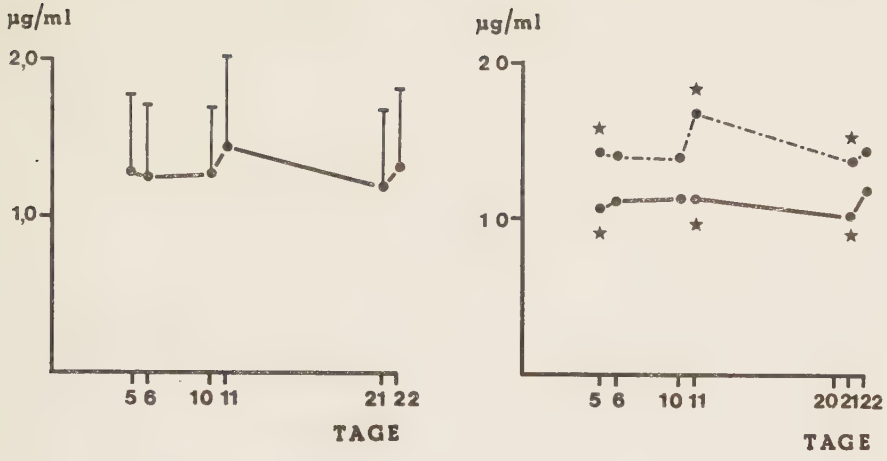

Abb. 5 a) Änderungen der Blutspiegel von Viloxazin bei einer Tagesdosis von 300 mg, gegeben über 22 Tage (Mittelwerte mit Standartabweichung) bei 19 Versuchspersonen.
b) Unterschied zwischen den Viloxazin-Blutspiegeln bei Respondern (-.-.-) und Non-Respondern (———).
★= signifikanter Unterschied zwischen R und NR $p<0.05$.

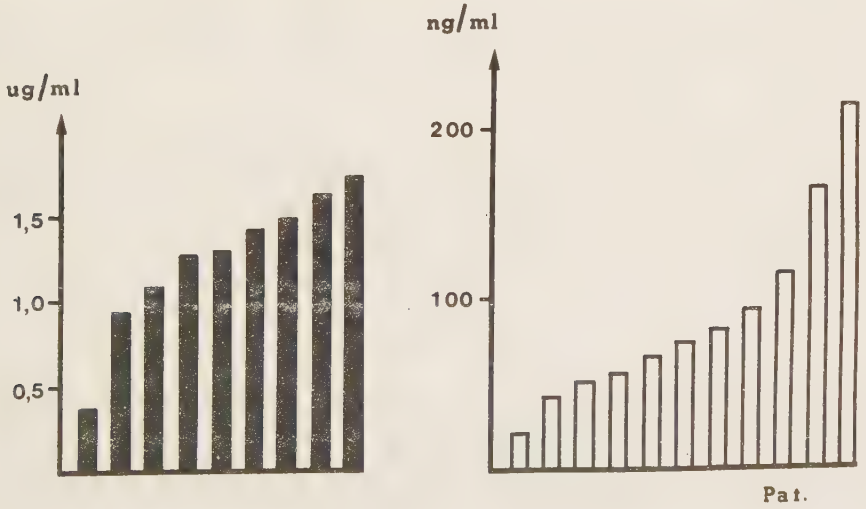

Abb. 6 Interindividuelle Streuung der Viloxazin-Blutspiegel (schwarze Balken) und der Amitriptylin-Serumspiegel (weiße Balken) bei den Münchner Patienten.

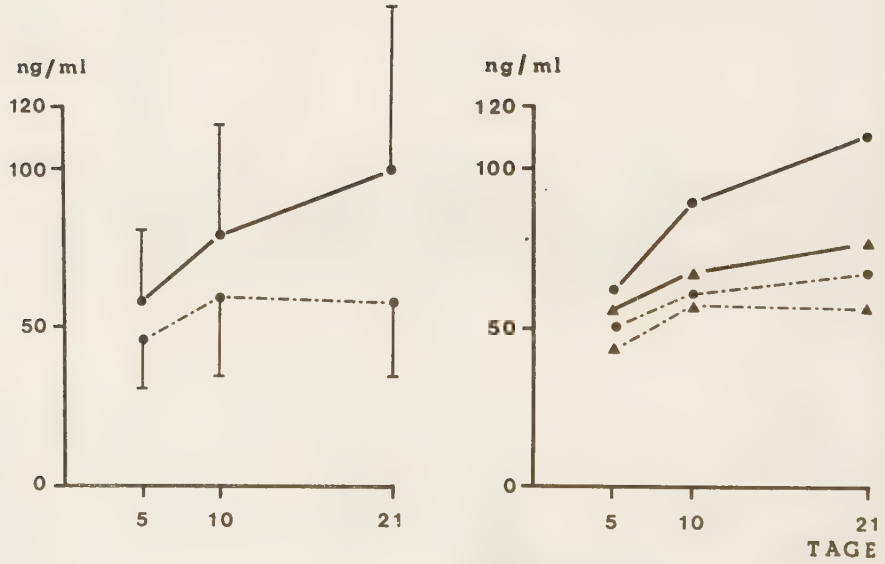

Abb. 7 a) Amitriptylin- und Nortriptylin-Serumkonzentrationen bei 11 mit täglich 150 mg Amitriptylin behandelten Patienten (Mittelwert mit Standartabweichung). Amitriptylin(———);Nortriptylin(-.-.-). b) Zeitlicher Verlauf der Amitriptylin-(———) und Nortriptylin-(-.-.-)Serumkonzentrationen bei den 6 Respondern (●) und 5 Non-Respondern (▲) der Münchner Patientengruppe. Der Unterschied zwischen R und NR ist statistisch nicht signifikant.

L E B E N S L A U F

Als dritter von drei Söhnen des Regierungsoberamtsrats Wilhelm Lallinger und seiner Frau Anni, geb. Haberl, kam ich am 6.Februar 1951 in Roding zur Welt.

1957 trat ich in die Volksschule Roding ein, besuchte vier Klassen und wechselte dann über an das Humanistische Gymnasium Cham, das ich durch den Umzug meiner Eltern nach Fürstenfeldbruck im Jahre 1966 nach fünf Klassen verließ. Ich besuchte daraufhin das ebenfalls humanistische Karlsgymnasium in München-Pasing, wo ich 1970 mit dem Abitur abschloß.

Vom Juli 1970 bis Juli 1972 verpflichtete ich mich bei der Bundesluftwaffe und wurde zum Flugbetriebsspezialisten ausgebildet.

Im Wintersemester 1972/73 immatrikulierte ich mich an der Tiermedizinischen Fakultät der Universität München, wechselte dann aber nach zwei Semestern an die Medizinische Fakultät über,an der ich im Frühjahr 1975 die Ärztliche Vorprüfung, 1976 den Ersten Teil, 1978 den Zweiten Teil und im Frühjahr 1979 den Dritten Teil der Ärztlichen Prüfung mit Erfolg ablegte.